UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER — FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 86
10

Travail du Laboratoire d'Anatomie pathologique.
(Professeur F.-G. BOSC)

LA CLAVELÉE
OU
VARIOLE OVINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES MALADIES VARIOLIQUES & DES ÉPITHÉLIOMAS PARASITAIRES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier
le 26 juillet 1904

PAR

Édouard BOSC
Né à Saissac (Aude)
Licencié en droit
Préparateur au Laboratoire d'hygiène
Chef du service d'Anatomie pathologique au Laboratoire des Cliniques
des Hôpitaux de Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI
HAMELIN FRÈRES
1904

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR E. BERTIN-SANS

PROFESSEUR HONORAIRE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR H. BERTIN-SANS

PROFESSEUR D'HYGIÈNE

Du père je fus l'humble collaborateur,
Du fils je partageai les incessants labeurs;
Qu'ils veuillent agréer tous deux l'hommage
de ma respectueuse reconnaissance.

A MON PRESIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOSC

Bien faible témoignage d'une amitié inaltérable et d'un dévouement sans bornes.

E. BOSC.

INTRODUCTION

On pourrait être étonné de voir présenter comme sujet de thèse médicale l'étude d'une maladie qui est encore spéciale à l'espèce ovine. Mais l'étude de la pathologie animale encore trop négligée, même à l'heure actuelle, des expérimentateurs et des médecins, peut fournir des données précieuses pour la connaissance des maladies humaines ; elle permet en outre d'élucider des problèmes importants de pathologie générale.

C'est ainsi que la clavelée, qui entre dans le groupe des maladies varioliques et doit être placée à côté de la variole humaine, non seulement permet une étude critique de la symptomatologie, de l'évolution des caractères lésionnels généraux de ces maladies, mais elle a surtout permis à notre maître, M. le professeur Bosc, de mettre en lumière les rapports qui existent entre elles et le cancer, de montrer qu'il existe des *épithéliomas infectieux aigus*. Nous avons réuni dans notre thèse tous les matériaux qui démontrent l'existence de l'*épithélioma claveleux* et qui, par suite, tendent à prouver que le cancer doit être placé dans le cadre des *maladies infectieuses*.

La clavelée établit ainsi un lien étroit entre les maladies varioliques d'une part et les maladies cancéreuses de l'autre.

Mais les caractères essentiels des lésions permettent de la relier à d'autres maladies telles que la fièvre aphteuse, la syphilis, la malaria , etc...

En se basant à la fois sur la ressemblance symptomatique et l'identité de lésions histologiques spéciales, M. le professeur Bosc a pu réunir dans un même groupe des maladies non classées, dont rien d'abord ne paraissait pouvoir permettre le rapprochement, pour constituer la classe des *maladies bryocytiques.*

Pour bien préciser ces notions nouvelles, nous ne pouvons mieux faire que de rappeler les termes mêmes dont s'est servi notre Maître, dans l'exposé général qu'il faisait de ses idées en 1903 (*Presse méd.*, 14 janvier). Après avoir indiqué quelles sont les diverses étapes du processus inflammatoire et montré que l'inflammation peut résider uniquement dans une prolifération pure très active de cellules épithéliales ou de cellules conjonctives fixes, de longue durée et en rapport avec l'action d'un parasite vrai intracellulaire, M. Bosc ajoutait :

« Dès 1896, l'étude des pustules de la vaccine et de la variole nous avait ouvert la voie en nous permettant de constater, comme lésion essentielle, une prolifération épithéliale à tendances envahissantes, désorientée et dégénérative, avec formation de globes épidermiques.

» Ces lésions étant trop peu étendues et trop fugaces, nous cherchâmes parmi les maladies similaires; la variole ovine ou clavelée nous frappa par le nombre, le volume et la durée des lésions, comme par l'intensité des phénomènes infectieux et la facilité de l'expérimentation.

» C'est grâce à l'étude de la clavelée que nous avons pu édifier, dans toutes ses parties fondamentales, un groupe morbide capable de servir de trait-d'union entre les maladies inflammatoires virulentes et le cancer.

» Dans notre mémoire de 1901 (*Archives de médecine expérimentale*, mai), nous en établîmes les traits esssentiels.

Depuis lors, dans une série de notes à la *Société de Biologie*, nous avons complété cette œuvre de telle sorte qu'il nous est possible maintenant d'en exposer une synthèse qui en montre toute la portée.

» La clavelée est une maladie virulente des mieux caractérisées ; d'une allure violemment infectieuse, elle présente une lésion volumineuse d'inoculation d'où, après quelque temps de localisation, le virus envahit le sang, dont nous avons démontré la virulence *(Comptes-rendus de la Société de Biologie*, février 1902), pour provoquer une éruption pustuleuse généralisée à la peau et aux organes.

» Toutes ces lésions claveleuses répondent à un même type histologique: elles sont caractérisées par une prolifération karyokinétique hypertrophique des cellules fixes surtout épithéliales. Il ne s'agit pas, comme avec les levures, d'une prolifération cellulaire banale et par irritation de voisinage, arrêtée dans les limites étroites du papillome ou de l'adénome, mais de néoformations primitivement épithéliales qui, débutant au niveau de l'épithélium normal, se déforment, se désorientent, constituent des masses atypiques, exubérantes, capables d'envahir les tissus voisins et de revêtir, au niveau de la peau, le type de l'épithélioma malpighien à globes épidermiques et, dans les organes (poumons, estomac, foie, rein, glandes), les aspects successifs de l'adénome et de l'épithéliome. Au niveau de la mamelle, nous avons obtenu de véritables tumeurs qui sont, macroscopiquement et histologiquement assimilables aux tumeurs mammaires de la femme, et qui nous ont permis de constater tous les stades depuis l'adénome acineux, l'adénome papilleux et dendritique jusqu'à l'épithélioma typique et jusqu'au carcinome *(carcinome claveleux)*. Par sa structure, son développement et son histogénèse, la néoplasie claveleuse doit être assimilée à la néoplasie cancéreuse.

» L'étude des réactions leucocytiques dans la clavelée rend cette assimilation encore plus complète : pendant toute la durée d'activité véritable des lésions claveleuses, c'est-à-dire pendant toute la période d'édification cellulaire, du troisième au neuvième jour, il n'existe dans le sang qu'une mononucléose progressive quoique modérée ; l'étude des lésions permet de constater également l'absence de toute réaction polynucléaire dans les tissus et l'existence d'une infiltration tardive et légère de mononucléaires.

» Cette quasi absence de réaction leucocytaire générale et locale devait faire penser qu'il n'existe qu'une faible quantité de virus dans le sang et que, dans les lésions, ce virus échappe à l'action des phagocytes Le sang n'est virulent, en effet, qu'à des doses assez fortes (d'après nos dernières expériences, le sang peut être cependant virulent à 5 et même 1 cc.). Etant donnée cette faible virulence du sang, on peut penser qu'il constitue plutôt un simple milieu de passage pour le virus qui, au hasard de la circulation, va se fixer sur son milieu favorable, l'épithélium de la peau et des organes, pour donner naissance à des proliférations épithéliales, les pustules. Et, comme, en dehors du sang, la virulence est exactement limitée au tissu des pustules, l'on peut se demander si le virus n'est pas enfermé dans les cellules de la prolifération, à la manière d'un parasite. Nous avons décrit, dans ces cellules, des inclusions d'un type spécial et dont les caractères permettent de penser à leur nature animée ; d'autre part, la faible toxicité du sérum sanguin des animaux clavelisés indique que le virus ne possède que des propriétés toxiques peu marquées. Si ces inclusions représentent le parasite, nous pouvons donc penser que les cellules épithéliales, d'abord excitées dans leur nutrition, vont proliférer et s'hypertrophier, pour ne dégénérer qu'après un laps de temps considérable. Après cette période d'accroissement de

la tumeur claveleuse vient, en effet, la période de régression: vers le dixième jour, la pustule cesse de s'accroître, sans doute parce que le virus a été atténué par la modification des humeurs, puis subit un processus de vésiculation et de ramollissement. Or, dès le neuvième jour, la mononucléose fléchit et il survient, dans le sang et dans les lésions, une polynucléose abondante et progressive, qui apparaît nettement comme une réaction phagocytaire de *nettoyage*, en rapport avec l'atténuation du virus, l'infection microbienne surajoutée, mais surtout avec la désagrégation des cellules dégénérées et qui aboutit à la disparition de la pustule.

» Ainsi donc la clavelée est une maladie virulente, dont le virus, d'abord localisé au point d'inoculation, envahit le sang, mais ne fait qu'y passer pour aller se fixer sur des épithéliums et y constituer d'autres centres de prolifération épithéliale, en observant toutefois que le passage dans le sang ne se fait pas nécessairement et que la pullulation du virus peut demeurer limitée à la tumeur d'inoculation. Celle-ci nous apparaît, au même titre que les granulomes, et aidée aussi par une légère mononucléose, comme une pullulation cellulaire défensive opposée par l'organisme à la dissémination du parasite.

» Et comme, enfin, l'étude histologique de ces tumeurs pustuleuses nous montre les caractères structuraux et histogénétiques de la néoplasie cancéreuse, nous pouvons bien affirmer que *la clavelée constitue ce type intermédiaire particulier, dont les caractères participent à la fois, et avec la plus grande netteté, des maladies inflammatoires virulentes et du cancer.*

» Après avoir ainsi établi les caractères fondamentaux de la maladie qui nous apparaissait comme le type d'un groupe morbide nouveau, nous avons repris l'étude de la *variole* et de la *vaccine*.

» Elles présentent non seulement les caractères cliniques de maladies virulentes à localisation pustuleuses, comme la clavelée, mais l'expression histologique réelle de l'action de leur virus consiste encore, comme dans la clavelée, en une prolifération épithéliale active, désorientée et envahissante, quoique voilée par la rapidité plus grande de l'évolution, un moindre développement et une invasion microbienne secondaire précoce. De même que, dans la clavelée, il n'existe qu'une hypermononucléose modérée dans le sang et dans les tissus, de sorte que la prolifération épithéliale localisée qui constitue la pustule apparaît encore ici comme le véritable moyen de défense de l'économie. Si une polynucléose apparaît ensuite, tout au moins dans la lésion, elle doit être également interprétée comme une réaction phagocytaire dirigée contre le virus atténué, contre les infections microbiennes, mais surtout contre les restes des cellules dégénérées de la pustule en voie de disparition. Enfin, dans les cellules de la prolifération, on trouve des inclusions identiques à celles que nous avons signalées dans la clavelée.

» La *fièvre aphteuse* rentre dans le même cadre, par son allure infectieuse, son chancre d'inoculation, son éruption pustuleuse généralisée et les caractères de ses lésions.

» Ainsi donc la communauté des symptômes généraux et des symptômes plus spéciaux pustuleux, la similitude des lésions, la formule leucocytaire et la présence d'inclusions semblables établissent un lien étroit entre la vaccine, la variole, la fièvre aphteuse et la clavelée ; et celle-ci, par les caractères précis de ses lésions, relie ces maladies d'une façon non moins étroite au cancer.

» Pour les premières, c'est la netteté de la ressemblance symptomatique qui force l'assimilation avec la clavelée, et il faut étudier de près leurs lésions à la lumière des lésions cla-

veleuses pour en affirmer la ressemblance ; pour le cancer, au contraire, c'est l'identité des lésions qui le réunit à la clavelée, tandis qu'il nous faut rechercher maintenant l'existence d'une ressemblance symptomatique infectieuse.

» La localisation, l'allure lentement progressive de la tumeur cancéreuse et l'absence de symptômes généraux nettement infectieux paraissent s'opposer à la conception de la nature inflammatoire et virulente du cancer. Mais ne savons-nous pas que la clavelée peut se limiter à la pustule d'inoculation ? D'autre part, à côté des cas de cancer les plus nombreux où toute la symptomatologie paraît se limiter à l'accident local, il en existe où, à un moment donné de l'évolution de la tumeur localisée, il se produit une éruption pustuleuse généralisée, avec tous les symptômes généraux d'une infection aiguë : la *carcinose aiguë généralisée* reproduit le tableau symptomatique, lésionnel et évolutif de la clavelée. Il peut arriver enfin que la tumeur cancéreuse dégénère et subisse une transformation kystique qui équivaut à une guérison.

» La durée de l'évolution, la localisation persistante, la progression par continuité, la guérison n'ont donc qu'une valeur restreinte qui dépend, sans doute, de la virulence et de la durée de l'évolution intracellulaire du virus. Ainsi s'explique, dans le cancer, la persistance des proliférations cellulaires et leur limitation en un même point ; mais que, sous l'influence de causes inconnues, la virulence et la pullulation du virus s'accentuent, il s'ensuivra d'abord une prolifération cellulaire plus intense, qui, incapable, à un moment donné, de limiter le virus, le laissera passer dans le sang pour produire une éruption généralisée.

» En dernière analyse, la *tumeur cancéreuse nous apparaît comme une pustule d'inoculation à progression indéfinie.* Le processus local de prolifération cellulaire, aidé par une

mononucléose modérée, suffit à limiter, à englober la pullulation parasitaire. L'embolie cancéreuse ne doit être considérée que comme une inoculation accidentelle.

» Il existe d'ailleurs une maladie qui doit, elle aussi, entrer dans notre groupe et qui établit une transition encore plus étroite, au point de vue symptomatique et évolutif, entre la clavelée et le cancer : c'est la *syphilis*. La symptomatologie générale de la syphilis est nettement infectieuse, quoique moins violente que celle de la clavelée, et sa symptomatologie spéciale comporte, comme la clavelée, une pustule ou chancre d'inoculation et une éruption pustuleuse généralisée. Mais la pustule d'inoculation met cinquante jours à évoluer, c'est-à-dire que la pullulation du virus demeure limitée bien plus longtemps au point d'inoculation, ce qui la rapproche de la tumeur cancéreuse ; en outre, à côté de cette défense locale prolongée, il existe une atteinte ganglionnaire qui, quoique moins intense que dans le cancer, est bien plus marquée que dans la clavelée, où j'en ai montré la valeur (*C. R. Soc. Biol.*, 26 avril 1902). Enfin la durée si longue de l'éruption généralisée qui peut, sous forme de poussées répétées et d'accidents volumineux, persister toute la vie du sujet, montre dans la syphilis cette persistance indéfinie de la lésion qui est considérée comme le caractère essentiel des maladies cancéreuses. Dans la syphilis comme dans les autres maladies du groupe, on trouve surtout une mononucléose, l'augmentation des polynucléaires nous paraissant devoir être attribuée à des infections microbiennes ou à la désintégration des lésions au même titre que dans la clavelée et comme on l'observe dans le cancer, lorsqu'il se fait des lésions dégénératives.

» Si l'on objectait que le virus syphilitique localise surtout son action sur les cellules conjonctives, nous dirions que le chancre, au moment de son évolution active, est constitué par

une prolifération épithéliale très prononcée; que les lésions pustuleuses des organes sont surtout épithéliales ; et que la partie conjonctive de la prolifération, avec son allure mitosique et son endopérivascularité intense, est nettement assimilable à certaines des lésions conjonctives de la pustule claveleuse.

» Si nous jetons maintenant un coup d'œil sur l'ensemble de nos recherches, nous pouvons nous convaincre que les caractères généraux symptomatiques, lésionnels et histogéniques de notre groupe morbide sont assez précis pour unir par des liens étroits des maladies en apparence très dissemblables et pour permettre, à l'avenir, de déterminer les maladies qui seraient susceptibles d'en faire partie.

» La variole, la vaccine, la fièvre aphteuse, la clavelée, la syphilis, le cancer sont les anneaux d'une même chaîne dont la clavelée est le nœud d'attache essentiel et dans laquelle le cancer n'apparaît plus comme une monstruosité mais bien comme une maladie de même ordre, c'est-à-dire inflammatoire et virulente. La néoplasie, qu'elle soit syphilitique, variolique, claveleuse ou cancéreuse, doit être considérée non plus comme une formation maligne en elle-même, car elle ne l'est que par le virus qu'elle contient, mais *comme le processus actif de défense* de l'organisme, comme un effort persistant des cellules, suivi ou non de succès, pour emmurer le parasite dans son point de pullulation.

» En outre, en nous faisant pénétrer dans les diverses modalités du processus inflammatoire et en nous permettant de montrer que les principales étapes sont en rapport avec le mode des réactions offensives et défensives, nos recherches nous ont permis de déterminer la place que doit occuper notre groupe. Elles nous le montrent, dans la succession des types des maladies virulentes bactériennes et micosiques pro-

liférations, comme l'étape la plus élevée et la plus spécialisée de la réaction inflammatoire dont le cancer est le terme ultime. »

Dans un mémoire qui va paraître incessamment dans le *Centralblatt für Bakteriologie*, M. le professeur Bosc élargit sa conception et montre que le groupe des maladies broycytiques doit être encore étendu. Il définit les maladies bryocytiques « des maladies dans lesquelles l'action du virus s'exerce essentiellement sur les éléments cellulaires pour les faire proliférer. Il s'agit d'une prolifération cellulaire pure, atteignant les cellules fixes et les cellules mobiles, dépourvue de toute allure phlegmasique banale et produite par un agent pathogène qui n'agit pas sur les cellules pour les tuer rapidement, mais comme un être qui vit aux dépens de la cellule qui le renferme. Il provoque d'abord la prolifération, puis l'hypertrophie progressive de la cellule, ensuite une transformation claire, une vacuolisation et enfin des phénomènes de dégénérescence dus à l'épuisement de sa nutrition et à la compression mécanique »...« L'agent pathogène a une vie en rapport avec les phénomènes de prolifération cellulaires purs spéciaux. Il s'agit en effet d'un parasite vrai, intracellulaire ».

M. Bosc a découvert dans la clavelée des formations intracellulaires qui présentent la structure et les réactions de même ordre que celles de l'hématozoaire ; il a décrit des parasites de même ordre dans la vaccine, la variole, avec, pour cette dernière, des formes sporulées intranucléaires assimilables à celles publiées simultanément par Councilmann et dont il n'avait pas connaissance. Dans le cancer les formations de même ordre existent très nombreuses et présentent des divisions karyokénitiques qui ne permettent plus de les considérer comme des formes de dégénérescence.

Tout récemment un naturaliste spécialisé dans l'étude des Protozoaires, Calkins, admettait la nature parasitaire de ces formations et cette opinion gagne tous les jours du chemin. Malheureusement ces recherches sont malaisément vérifiables ; elles ne peuvent être entreprises que par des personnes qui présentent des connaissances approfondies non seulement en anatomie pathologique, mais encore sur la question si délicate et toujours en transformation des Protozoaires, et qui soient aussi capables d'avoir une technique spéciale irréprochable.

Travail du laboratoire d'anatomie pathologique. Professeur F.-J. BOSC

LA CLAVELÉE OU VARIOLE OVINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MALADIES VARIOLIQUES & DES ÉPITHÉLIOMAS PARASITAIRES

LIVRE PREMIER

CLAVELÉE SPONTANÉE

La clavelée, nous disent Nocard et Leclainche (1), est une maladie contagieuse, inoculable, spéciale au mouton, caractérisée par une éruption pustuleuse sur la peau et sur les muqueuses.

Par tous ses caractères cliniques et par les propriétés du virus, la maladie se rapproche étroitement de la variole de l'homme, du horse-pox et du cow-pox. Il est certain, *a priori*, que l'élément de contagion est de même ordre que celui de

(1) La plupart des renseignements sur la clavelée (spontanée) sont empruntés à l'excellent livre de MM. Nocard et Leclainche: « *Les maladies microbiennes des animaux.* »

la variole et de la vaccine, mais, si l'inoculation de la vaccine au mouton peut donner une éruption locale, jamais elle ne confère la moindre immunité à l'égard de la clavelée.

HISTORIQUE

La clavelée est encore appelée « picotte » dans la région de Montpellier où déjà, en 1578, Laurent Joubert et Rabelais 'observent et l'étudient. Elle est signalée par Ramazzini (1691) dans les environs de Modène ; cet auteur l'attribue à l'ingestion de fourrages rouillés.

En 1798, Gilbert, pour la première fois, distingue « un claveau *régulier*, qui parcourra tous ses temps sans aucun symptôme fâcheux, et un claveau *irrégulier*, dont le cours sera dérangé par des accidents plus ou moins graves. » Il montre que l'évolution se fait en quatre temps bien distincts : invasion, éruption, suppuration et exsiccation. » Girard ajoute certains faits à l'étude clinique de la maladie, et il insiste sur les avantages de la *clavelisation* des troupeaux exposés à la contagion.

La monographie la plus complète est celle de Hurtrel d'Arboval, publiée en 1822 ; cet auteur, observant la clavelée dans le Pas-de-Calais, consacre son étude à la fois à la description clinique de l'affection et à celle de l'inoculation préventive. Il est à remarquer que les nombreux travaux publiés jusqu'à ces derniers temps n'ajoutent rien à la description de d'Arboval ; presque tous sont limités d'ailleurs à la pratique de la clavelisation et à la discussion de ses avantages économiques.

L'étude expérimentale de la clavelée a été commencée par Chauveau en 1868. Nous indiquerons les connaissances

considérables acquises dans ces dernières années, en particulier celles de Duclert, de Conte et celles qui sont dues aux travaux sortis du laboratoire de M. le professeur F.-J. Bosc.

EPIZOOTIES. — EPIDÉMIOLOGIE

On peut dire que, dans le midi de l'Europe, la clavelée est connue de temps immémorial, mais nous ne possédons que peu de documents sur sa fréquence dans les temps anciens et pendant le moyen âge. Signalée dans le midi de la France au commencement du XVIe siècle (1578, par Laurent Joubert et Rabelais), elle est observée en 1691 en Italie, elle décime les troupeaux du duché de Modène (Ramazzini). Vers cette époque, Stegmann la signale en Allemagne, dans les environs de Mansfeld. Des épidémies de clavelée sont fréquemment signalées dans le cours du XVIIIe siècle. En 1712 elle envahit la basse Hongrie, le Tyrol et la Suisse. A partir de 1746, où elle frappe les troupeaux de la Picardie, elle fait des apparitions répétées à courts intervalles et se répand sur toute l'Europe centrale.

Les invasions de 1754-1756, qui atteignent la Picardie, la Champagne, la Saxe ; de 1762 qui frappent encore la Picardie, puis le Palatinat; de 1773-1775, dans l'Ile-de-France et la Provence; de 1786 (Beauce et Brie), de 1795 (Beauce, Picardie), sont parmi les plus meurtrières. Au cours du XIXe siècle la clavelée continue ses ravages; les départements du centre et du nord ont à subir des pertes répétées. Le midi n'est pas épargné non plus ; en 1810, une épizootie très grave sévit dans le midi de la France. Ces épizooties s'étendent à toute l'Europe continentale où elles causent des pertes énormes. Salmuth évalue à plus d'un million les morts en Alle-

magne, et à plus de 8 millions de francs le dommage subi au cours de l'épidémie de 1805.

L'épizootie de 1886 fut particulièrement grave, surtout en France, et aussi dans l'Europe centrale Il existe d'ailleurs une vaste région dans laquelle la clavelée est entretenue pour ainsi dire en permanence, avec des poussées plus ou moins fortes, parfois intenses, tous les trois ou quatre ans. Cette région comprend le littoral méditerranéen, et en particulier le littoral français. L'Algérie, la Camargue et la Crau présentent la clavelée à l'état permanent, et c'est surtout par l'importation du bétail algérien que les races plus sensibles de la Provence sont périodiquement infestées. De la Camargue, l'infection se répand dans les départements limitrophes, où, trouvant des troupeaux sensibles et des conditions favorables, elle provoque des épidémies graves par la morbidité et la mortalité. En 1898, la clavelée, qui atteignit fortement les troupeaux de l'Hérault, présentait une virulence particulièrement intense, ainsi que nous le montra l'inoculation expérimentale. On peut dire que la clavelée sévit, dans le midi de la France, à l'état épizootique, avec des poussées épizootiques périodiques de virulence variable. A certaines de ces périodes, et sans qu'il y ait de régularité, la contagion acquiert une puissance extrême de diffusion et elle s'étend en quelques mois sur de vastes territoires. Même dans les régions où elle est moins grave, comme en Algérie, elle peut présenter une mortalité de 20 pour 100 chez les adultes et de 50 pour 100 chez les agneaux. Toutefois, on peut dire que la clavelée paraît entrer, depuis une vingtaine d'années dans une phase d'accalmie en ce que les poussées épizootiques sont plus éloignées et la maladie ne tend point à persister dans les régions visitées.

Pour ce qui regarde le midi de la France en particulier, les mesures de clavelisation appliquées aux moutons algériens

paraissent avoir eu pour résultat de restreindre la clavelée, mais il est nécessaire d'avoir devant soi les résultats de plusieurs années encore avant de pouvoir se prononcer en connaissance de cause, à cet égard.

ÉTUDE CLINIQUE

Symptômes

La clavelée peut avoir une évolution *régulière*, caractérisée par une simple évolution pustuleuse sur la peau et sur les muqueuses extérieures, et une évolution *irrégulière*, comprenant les diverses complications (Gilbert).

Clavelée régulière (1)

1° *Invasion.* — Elle est annoncée par des symptômes généraux graves : température brusquement élevée à 40° et au delà ; muqueuses injectées ; battements du cœur violents ; respiration courte et accélérée. Le mouton, triste, abattu reste isolé, la tête basse, les yeux éteints, les membres rapprochés ; la marche est lente et hésitante. L'appétit est faible ou nul ; par contre, la soif est vive.

Les régions du dos, des lombes et de l'abdomen sont plus sensibles. La durée moyenne de cette période est de quatre jours.

2° *Eruption.* — Elle est annoncée à la fois par une amé-

(1) Cette description clinique de la clavelée spontanée, qui n'a pas pu entrer dans notre observation personnelle, est tirée du livre de MM. Nocard et Leclainche.

ioration de l'état général et par l'apparition d'éléments éruptifs sur la peau et les muqueuses extérieures.

Elle débute par des *macules*, taches rouge foncé, régulièrement arrondies, du diamètre d'une lentille à celui d'une pièce de cinquante centimes. Des ecchymoses, isolées ou confluentes, se montrent dans les régions dépourvues de laine, à la face interne des cuisses, à la partie postérieure du ventre, au niveau des mamelles, du fourreau et du scrotum, à la face inférieure de la queue et sur la face. Les parties couvertes de laine sont parfois respectées, mais l'éruption s'étend, le plus souvent, à toute la surface du corps, avec une prédominance dans les lieux d'élection.

Bientôt, au niveau de ces macules, le derme s'épaissit et il se forme une saillie arrondie, dure, uniformément résistante, rouge foncé ou violacée : ce sont des *pustules*. Ces pustules ou boutons, les plus petits ont à peine le diamètre d'une lentille; ils paraissent hémisphériques ou coniques; les plus grands ont la largeur d'une pièce de un franc; ils sont aplatis et leur bord seul est arrondi.

Les pustules sont isolées ou réunies en plaques irrégulières. Il persiste autour du bouton une auréole rouge, si l'éruption est accompagnée d'une congestion intense.

Au moment où l'éruption confluente apparaît, la peau de la région est chaude, douloureuse ; le tissu conjonctif est œdématié.

Chez quelques sujets on trouve sous la peau, au niveau de la face interne des cuisses, de l'abdomen...., de petites masses arrondies, de la grosseur d'un pois ou d'une noisette, roulant entre les doigts et n'adhérant ni à la peau ni aux tissus sous-jacents.

Ces nodules constituent des lésions spécifiques claveleuses, au même titre que les pustules. La description qui précède

a trait à l'éruption cutanée. Lorsque les *muqueuses* sont atteintes, il se produit une congestion intense : sur la conjonctive, la pustulation provoque une ophtalmie externe intense ; elle détermine, sur la pituitaire un jetage muqueux abondant et des épistaxis ; la localisation buccale est accomgnée d'une salivation abondante et d'une difficulté extrême dans la préhension et la mastication des aliments.

L'éruption ne se fait pas ordinairement en une fois, mais les régions du corps sont envahies successivement. Il peut arriver encore qu'il se fasse des poussées successives mais portant sur les points déjà atteints antérieurement.

Lorsque l'éruption s'est produite, les phénomènes généraux diminuent d'intensité : la température redescend, le deuxième jour, l'animal est moins abattu, et l'appétit reparaît. Cette seconde période a une durée de quatre à cinq jours.

3° *Sécrétion.* — Le bouton claveleux, arrivé à son maximum de développement, s'infiltre de liquide d'œdème, autant dans sa partie profonde que dans sa partie épidermique.

L'épiderme forme à la surface une pellicule qui laisse suinter de la lymphe ; d'abord mince et molle, cette pellicule devient dure, raboteuse, quand le début de la dessication se produit; quand le liquide est abondant et la transformation kératique superficielle, rapide, le liquide soulève la couche épidermique, et forme au-dessous une cavité qui constitue une vésicule ou vésisco-pustule. A mesure que la sécrétion s'établit, le bourrelet cutané, qui était rouge et dur, pâlit et se ramollit : d'abord rosé, il devient gris-jaunâtre, et, à la pression, il cède sous le doigt.

Le liquide qui transsude est la *lymphe claveleuse* ou *claveau* : c'est un liquide visqueux d'abord roux, légèrement trouble, qui devient ensuite jaune, ambré jaune, et limpide.

En se desséchant, il forme des croûtes jaune foncé, au ni-

veau de la pustule dépouillée de son revêtement épidermique.

La sécrétion persiste pendant un à deux jours; la pustule s'affaisse ; le liquide, mêlé aux poussières et aux débris épidermiques, forme des croûtes brunes, qui débordent la surface du bouton. En même temps que la sécrétion s'opère, on constate parfois un nouvel accès fébrile et le retour des symptômes généraux du début.

La durée de cette période est de quatre à cinq jours environ.

4° *Dessication.* — Lorsque la sécrétion est terminée, la pustule est complètement affaissée ; elle n'est plus indiquée que par une croûte épaisse et adhérente, sous laquelle est un liquide épais, blanc jaunâtre, renfermé dans une petite cavité, pseudo-ulcéreuse ou ulcéreuse, du derme.

La cicatrisation se fait sous la croûte (cicatrisation sous cutanée), ou bien la croûte tombe et la petite cavité continue à sécréter du pus pendant quelques jours, jusqu'à ce que la cicatrisation s'achève. Dans le cas de cicatrisation sous-cutanée, les croûtes s'effritent à la surface, ne se détachant que peu à peu ; ces particules constituent des poussières virulentes faciles à transporter au loin. C'est la *desquamation* proprement dite.

Cette période de dessication ne dure guère plus de cinq à six jours.

Cependant ce processus de disparition de la vésico-pustule par dessication progressive n'est pas constant : certaines pustules, au lieu de se dessécher, se ramollissent, deviennent bleuâtres, puis noirâtres, et constituent une sorte de tissu nécrobiosé, putrilagineux, qui s'élimine à la façon d'une eschare. Toute la pustule tombe, laissant à sa place une ulcération profonde, anfractueuse, qui se comble par bourgeonnement avec une extrême lenteur. Il se produit aussi, chez

quelques animaux, une éruption secondaire, qui apparaît quatre à huit jours après la première. Les pustules développées dans les régions déjà envahies n'arrivent jamais à leur complet achèvement; elles avortent dès le début de la période de sécrétion, laissant une nodosité cutanée qui se résorbe lentement.

L'évolution totale est complète, sous cette forme régulière et bénigne, en vingt à trente jours.

Clavelées irrégulières

Elles doivent comprendre les formes éruptives qui sont graves de par l'intensité des accidents ou les localisations primitives ou secondaires, sur les muqueuses respiratoires et digestives.

Dès le début, les formes éruptives graves se marquent par l'intensité de la fièvre, la prostration rapide, des battements cardiaques précipités et violents, une respiration difficile. La bouche est sèche ; la soif ardente ; la rumination a cessé et la laine s'arrache facilement.

Il peut s'établir, dès les premiers jours, une salivation abondante et un jetage muco-purulent, sanguinolent et d'odeur fétide. La pituitaire est épaissie ; la respiration est bruyante et dyspnéique, et des accès de toux se produisent.

Les yeux sont larmoyants, enfoncés dans l'orbite ; la conjonctive est tuméfiée et saillante ; un exsudat visqueux accole les paupières, des engorgements envahissent les membres, l'extrémité de la tête, les oreilles... ; à leur niveau, la peau est épaissie, tuméfiée, livide, très douloureuse.

Quelques animaux, les agneaux en particulier, succombent par intoxication après quelques jours de maladie, dès le début de l'éruption. La température est élevée et l'état général

très grave; on observe des parésies étendues à diverses régions et des grincements de dents. On trouve au moment de la mort des plaques éruptives sur le nez et au niveau des articulations, ou seulement des taches rouges étendues.

Dans d'autres cas, l'éruption parcourt toutes ses phases. La peau montre des bosselures, au niveau des paupières, du nez, sur le thorax..... ; les parties tuméfiées se couvrent de boutons, tantôt larges, aplatis, à peine saillants, tantôt petits, violacés ou noirâtres.

Les *ganglions* sont volumineux et engorgés, l'appétit est nul et l'amaigrissement très rapide. L'urine est colorée par le sang. Les malades se tiennent immobiles, appuyés contre les murs et les crèches ; la marche est titubante.

La persistance de la fièvre et un jetage abondant, strié de sang, et surtout l'apparition d'une toux faible et quinteuse annoncent l'extension de l'éruption aux bronches et aux poumons. La respiration devient rapide, dyspnéique, et l'auscultation dénonce des foyers disséminés de broncho-pneumonie. La peau se couvre de taches rouge foncé et les pustules prennent une teinte noire (clavelée noire). La terminaison par asphyxie est la règle.

L'éruption sur les voies digestives se traduit par un état de stupéfaction profonde, avec sécheresse des muqueuses, sensibilité de l'abdomen à la palpation et diarrhée sanguinolente. Les malades succombent en quelques jours.

En certains cas, l'animal présente des signes de méningite aiguë, caractérisée par des accès de vertige, suivis de périodes de coma.

Parfois aussi, au cours de l'éruption et pendant la période de sécrétion, les pustules s'affaissent et se dessèchent subitement ; si l'on enlève la pellicule ou la croûte qui recouvre le bouton, on met à nu une surface terne, sèche, brune ou noirâ-

tre. En même temps, l'état général s'aggrave, et les signes d'une localisation sur le poumon ou sur l'intestin se manifestent (métastase).

Complications. — La confluence de l'éruption (clavelées régulières et surtout irrégulières) permet la production de plaies qui se cicatrisent difficilement. Au niveau des articulations, des crevasses profondes sont suivies de nécrose du tendon et des ligaments, de péri-arthrites et d'arthrites suppurées.

Il se produit également des nécroses plus ou moins étendues sur la pituitaire, la langue, le voile du palais.

L'éruption de la conjonctive peut gagner la cornée, provoquant des ulcérations, la perforation et la perte complète de l'œil.

Les pustules à ulcération dermique nette laissent des cicatrices persistantes, qui apparaissent sous forme de petites fossettes glabres, rosées ou blanchâtres (picotte), qui sont très évidentes à la face.

A la suite des éruptions confluentes, on rencontre chez quelques sujets des dépilations de la face étendues en traînées irrégulières, correspondant à un épaississement fibreux de la peau.

Une complication ordinaire de l'évolution claveleuse est l'avortement, à toutes les périodes de la gestation.

Marche. — La clavelée a une marche cyclique (formes régulières), et chaque phase a une durée plus courte chez les animaux jeunes et vigoureux.

L'évolution est accélérée pendant l'été et lorsque les malades sont entretenus dans des milieux à température élevée.

Dans les formes atypiques, la marche est variable, car les animaux meurent de congestions viscérales, d'intoxication, d'infection purulente. Les animaux qui résistent peuvent

demeurer longtemps ou même définitivement dans un état de *cachexie extrême*.

La marche de la clavelée dans un troupeau frappe, généralement, d'emblée une partie seulement de l'effectif (un quart ou un cinquième), puis, si les animaux sont très sensibles, la contagion s'étend vite aux autres sujets. Tout le troupeau est ainsi atteint en quinze ou vingt jours.

Dans les cas où la clavelée n'est pas trop virulente et d'évolution régulière, la contagion s'opère par poussées successives, et suivant un mode tout particulier.

La maladie parcourt toutes ses phases chez les animaux atteints les premiers ; puis, quand l'évolution est terminée, c'est-à-dire après un mois environ, la moitié ou le tiers des individus restés sains sont frappés, souvent sous une forme plus grave que les précédents.

Enfin, après un nouveau délai de trente jours, les moutons jusque-là préservés sont contaminés à leur tour, sous un type analogue à celui du début.

La clavelée persiste donc dans un troupeau pendant trois ou quatre mois, jusqu'à ce que tous les moutons en état de réceptivité soient atteints. Ces attaques successives étaient désignées autrefois sous le nom de « clavelée de première, de de deuxième, de troisième lunée ».

Il faut penser, pour expliquer cette marche si spéciale, que le virus n'atteint d'abord qu'un certain nombre d'animaux ; lorsque les pustules de ceux-ci se dessèchent, il se fait, grâce aux croûtes, une nouvelle dissémination de virus, qui atteint d'autres animaux et ainsi de suite jusqu'à ce que tous ceux qui sont sensibles soient atteints.

Il est rare, d'ailleurs, qu'une régularité aussi parfaite soit observée, et quelques sujets sont frappés entre chaque poussée.

Le *pronostic* est grave, en raison : 1° du chiffre souvent élevé des pertes ; 2° de la dépréciation subie par les malades.

La clavelée est relativement bénigne dans les pays où elle sévit en permanence, et les pertes ne dépassent guère 2 à 5 pour 100 des malades. En Algérie et en Camargue les pertes sont bien moins sensibles que dans l'Hérault.

En France, les statistiques d'Hurtrel d'Arboval et de Delafond donnent une mortalité moyenne de 20 pour 100, et ce chiffre est dépassé dans l'Europe centrale. En Angleterre, Simonds évalue le taux des pertes à 50 pour 100.

Mais les épizooties sont de gravité très variable et même dans les pays où la clavelée est bénigne : Camargue, Algérie, certaines poussées entraînent des pertes considérables. On admet que la clavelée est plus grave chez les races améliorées, importées depuis peu, notamment chez les sujets précoces, destinés à la production de la viande.

Les complications sont fréquentes chez les animaux entassés dans des bergeries, étroites et mal aérées, ou chez ceux qui sont abandonnés, sans protection, aux hasards des variations atmosphériques. Enfin la maladie est d'autant plus grave, économiquement, qu'elle se prolonge pendant plus longtemps dans un troupeau ; il peut y avoir avantage à hâter l'évolution, en provoquant l'infection des moutons qui ont échappé aux premières atteintes (clavelisation).

LIVRE DEUXIÈME

CLAVELÉE EXPÉRIMENTALE

L'étude expérimentale de la clavelée n'avait pas encore été abordée dans son ensemble avant les recherches systématiques commencées dès 1901 par M. le Professeur F. J. Bosc et qui ont permis de fixer dans de nombreuses publications (*C. R. de l'Ac. des Sciences*; *C. R. Soc. de Biologie*; *Arch. de méd. exp.*, mai 1901 ; *Centralblatt für Bakt.* 1903) l'évolution symptomatique, les caractères des lésions et du virus, la pathogénèse et les principes généraux de sérothérapie, ceux-ci déjà mis en lumière par Duclert. Nous avons utilisé la masse considérable de matériaux accumulés dans le laboratoire par une expérimentation suivie de plusieurs années, de façon à établir même dans les détails la physionomie véritable de la clavelée évoluant chez des animaux très sensibles (caussenards) sous l'influence d'un virus extrêmement actif.

Mais, pour obtenir des résultats précis, qui ne puissent plus être rapportés à une cause autre que le virus claveleux, il était indispensable de pouvoir se servir d'un *virus absolument pur*.

A la surface de la peau du mouton vivent des espèces microbiennes nombreuses, dont quelques-unes, d'une grande virulence, sont susceptibles d'entraîner des accidents phlegmoneux graves ou même des septicémies rapidement mortelles.

Les accidents consécutifs à l'inoculation de lymphe recueillie à la surface de la peau seront d'autant plus graves qu'on injectera cette lymphe dans le péritoine ou dans le tissu cellulaire sous-cutané.

La nécessité d'avoir un virus pur ne s'impose pas seulement en ce qui regarde l'interprétation des symptômes, mais aussi pour l'étude des lésions.

On peut observer à côté des accidents phlegmoneux destructifs, des végétations de champignons, d'aspergillus par exemple, dans le tissu même de la pustule, de sorte que l'on est exposé à des erreurs dans la détermination du processus claveleux.

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODE POUR OBTENIR UN VIRUS CLAVELEUX A L'ÉTAT DE PURETÉ

a) Pour obtenir un virus pur, un bon procédé consiste à raser une belle pustule de généralisation, à désinfecter sa surface à l'alcool et à l'éther et à faire l'abrasion de sa couche superficielle avec un couteau stérilisé : on a une surface suintante au niveau de laquelle on recueille par râclage avec un couteau stérile la lymphe chargée d'éléments cellulaires ; on l'inocule alors par piqûre ou scarification sur une surface cutanée rasée et soigneusement désinfectée.

Il se produit ainsi une pustule qui, sur la peau du dos et au septième jour, est du diamètre d'une pièce de 2 francs, ne

présente aucune trace de suppuration au point d'inoculation et qui se trouve, au début de la période de sécrétion, bien établie. On rase la peau sur une assez grande étendue autour de la pustule et, au thermocautère, on entaille la peau sur trois côtés, de façon à former un volet qui est détaché des plans profonds avec un bistouri stérilisé. On le rabat et on met ainsi à nu la plaie profonde et parfaitement stérile de la pustule. On pratique une incision de deux millimètres de profondeur et on recueille avec une pipette stérilisée la lymphe ambrée et parfaitement claire qui s'en écoule. Pour avoir une grande quantité de lymphe on n'aura qu'à faire une trentaine d'inoculations sur le flanc.

b) On a essayé de purifier le claveau obtenu par l'expression simple de la pustule, en le laissant séjourner quelques heures dans le péritoine des lapins. Il se développe une polynucléose très active qui aboutit à la phagocytose totale des éléments microbiens. On obtiendrait un claveau pur très abondant. Malheureusement nos expériences nous ont montré que le liquide retiré après plusieurs heures pouvait déterminer des accidents extrêmement graves, quand on l'inocule sous la peau ou dans le péritoine de moutons neufs, sans doute, grâce à la culture des bactéries phagocytes, mais seulement atténuées.

Si on attend dix, douze, vingt-quatre et quarante-huit heures, on constate dans le péritoine du lapin un liquide très abondant, louche, qui, au microscope, apparaît chargé de polynucléés et qui est doué d'une extrême virulence microbienne.

c) Nous n'avons pas essayé l'inoculation du claveau dans le cerveau du mouton (Nocard), il ne paraît pas pratique comme moyen de purification, étant donnée la sensibilité de l'organe ; il paraît d'ailleurs abandonné.

d) D'après Borrel, le virus claveleux passerait à travers certaines bougies filtrantes et l'on pourrait ainsi en obtenir de grandes quantités.

Nous ferons remarquer que le virus claveleux n'est pas seul à passer à travers les bougies, les bactéries des eaux l'accompagnent. C'est donc une méthode qui doit être encore réservée jusqu'à plus ample informé. Dans tous les cas, elle n'est nullement indispensable.

Au contraire, les deux procédés qui suivent donnent des résultats parfaits et permettent d'obtenir une quantité de virus concentré encore plus grande que l'inoculation en placard à la peau.

e) Le premier procédé consiste à déterminer par multi-inoculation à la peau du flanc une clavelée généralisée intense ; on tue l'animal du treizième au quinzième jour, au moment où les troubles respiratoires deviennent très accentués ; on ouvre le thorax au thermo-cautère, l'on enlève rapidement les poumons et, à l'aide de ciseaux stérilisés, on enlève une grosse pustule sous-pleurale ; celle-ci, prise dans des pinces à dents, est ouverte en son milieu, et le râclage de la surface de section donne une lymphe absolument pure et très active. On peut encore broyer la pustule avec 1 cc. d'eau stérilisée. Quand on veut avoir une grande quantité de virus, on excise un grand nombre de ces pustules superficielles et profondes, et on les broie sur toile métallique avec de l'eau physiologique stérilisée, et le produit du broyage est passé à travers quatre toiles métalliques fines superposées.

Le second procédé est basé sur la notion de virulence du sang des animaux atteints de clavelée, mise en lumière par M. le professeur Bosc (*C. R. Soc. de Biologie*, 1er février 1902). L'inoculation de sang prélevé chez un animal hyperinfecté, et au début de sa poussée éruptive, donnera (si l'on suit les

règles fixées par M. Bosc) de volumineuses tumeurs sous-cutanées *capables de fournir d'énormes* quantités de lymphe claveleuse absolument pure.

CHAPITRE II

ÉTUDE SYMPTOMATIQUE

Le virus claveleux pur peut être inoculé en des points variables de l'organisme. La porte d'entrée joue un rôle important pour l'évolution de la maladie et pour les lésions. Nous étudierons successivement la clavelée consécutive aux inoculations à la peau, dans le péritoine, dans la trachée, dans le tissu cellulaire sous-cutané. Nous nous sommes servis de l'agneau de quatre à six mois, qui est très sensible.

A. — Inoculation a la peau

Technique. — L'inoculation à la peau peut être pratiquée en un point quelconque des téguments. Sur la peau fixe (base de la queue, voisinage de l'anus) elle donne des pustules qui atteignent le diamètre d'une pièce de 5 francs, mais qui se ramollissent et s'infectent rapidement.

Sur le dos de la queue, les pustules, plus limitées, sont dures, saillantes, assez riches en lymphe ; mais elles s'infectent facilement sur la litière.

Lorsqu'on veut avoir de belles pustules et produire une hyperinfection, il faut faire des inoculations en série sur la peau des parties latérales du thorax et de l'abdomen. On rasera

a peau de très près, et, après lavage à l'eau stérile, on assèche avec de l'ouate hydrophile et on inocule le virus par piqûres ou par scarifications espacées de 2 à 3 centimètres. Douze heures après l'inoculation, on peut voir apparaître au niveau de la scarification une rougeur très vive ; il s'agit là d'une infection microbienne. Si, après trente-six heures, l'inflammation s'est aggravée, formation de pus et tendance à faire un abcès dans le derme, on enlève la croûte et on frotte énergiquement le fond de l'ulcération avec un tampon d'ouate imbibé de sublimé à 2 ou 3 pour 1000. Les jours suivants, après quelques opérations semblables, la lésion claveleuse évolue d'une façon normale.

L'infection claveleuse consécutive à l'inoculation à la peau présente :

Une période d'incubation ;
Une période prééruptive ;
Une période éruptive ;
Une période de ramollissement suivie de cicatrisation.

1° *Période d'incubation.* — Elle va du moment de l'inoculation au début apparent de la pustule d'inoculation. L'animal conserve sa vivacité, il mange et boit comme dans la normale et sa température centrale ne subit pas de modification appréciable. La durée de cette période est ordinairement de trois fois vingt-quatre heures.

2° *Période prééruptive.*— Elle va du début apparent de la pustule d'inoculation jusqu'à l'apparition de l'éruption généralisée. Elle a une durée de cinq à huit jours si l'on y fait entrer la période d'incubation, et seulement de deux à quatre jours si on la fait partir du début apparent de la pustule d'inoculation. Elle est caractérisée par l'évolution de l'accident local et l'apparition de phénomènes généraux.

a) *Accident local. — Pustule d'inoculation; chancre d'inoculation.* — Le développement d'un accident local où le virus demeure limité pendant plusieurs jours avant l'invasion générale de l'organisme constitue une phase des plus importantes commune à certaines maladies pustuleuses.

Nous suivrons cet accident local dans tout son développement pour ne pas scinder sa description.

Le début apparent a lieu, avons-nous dit, au bout de trois fois vingt-quatre heures. Mais il arrive souvent qu'il ne se produit qu'au commencement ou à la fin du quatrième jour. Avec des claveaux très virulents et chez des agneaux très sensibles, le début peut être nettement apparent après quarante-huit heures, parfois même après trente-six heures seulement. A la face dorsale de la queue, le début apparent est un peu plus tardif qu'au niveau de la peau du flanc et il peut, se faire qu'il ne se produise qu'au cinquième et même qu'au sixième jour seulement.

Pour bien noter le début de l'inoculation, il est indispensable d'avoir pratiqué l'inoculation sur la peau soigneusement rasée.

Après inoculation par piqûre, il se produit une petite macule arrondie, ressemblant à une piqûre de puce, dont le centre rose violacé se dégrade sur les bords. S'il s'agit d'une scarification, le bord de la strie ou seulement un ou plusieurs points ont une coloration rouge sombre violacé qui prennent bientôt une teinte jambon fumé.

Dans les vingt-quatre heures qui suivent (quatrième jour), la macule s'étend, son centre fait une légère saillie. Le développement est ensuite rapide. Cinq fois vingt-quatre heures après l'inoculation, c'est-à-dire quarante-huit heures après le début apparent, la pustule présente un diamètre un peu inférieur ou égal à celui d'une pièce en argent de vingt

centimes, la couleur violacée a pris au centre une apparence presque ecchymotique et se répand sur toute la surface, s'atténuant sur les bords qui sont d'un rouge sombre ardent.

A la fin du sixième jour et dans le cours du septième, il existe alors une véritable petite tumeur ronde (que l'inoculation ait été faite par piqûre ou par scarification) formant une saillie hémisphérique en bouclier, dont la surface tendue, luisante et lisse présente une couleur violacée dans les deux tiers de son rayon, et rouge sombre, jambon fumédans sa partie périphérique, qui se confond progressivement avec la peau saine. Elle est douloureuse à la palpation, ne se laisse plus plisser comme les jours précédents, mais elle donne l'impression d'une nodosité dure qui s'enfonce profondément dans le tissu cellulaire sous-cutané. L'application du doigt sur la surface laisse une marque blanche, qui disparaît aussitôt sans laisser de dépression (phase de néoformation avec congestion).

Au point d'inoculation existe une croutelle qui, détachée, montre une surface sèche, gris violacé. Si on presse la pustule entre les doigts, il ne sort pas de liquide; un râclage léger donne du sang fluide.

Après neuf fois vingt-quatre heures, la petite tumeur s'est encore accrue en étendue ; sa teinte violacée s'est accentuée et se répand sur la zone périphérique.

Au dixième jour, elle a atteint en général son maximum de développement : elle forme une véritable petite tumeur dont la saillie, très forte à la surface de la peau, est en forme de bouton, les bords étant devenus de plus en plus saillants. Toute l'étendue de la pustule est maintenant d'une couleur violet bleuâtre, presque bleu noirâtre dans la partie centrale et, au lieu d'être brillante, elle est terne et couverte d'une couche grisâtre et granuleuse, qui se laisse détacher facilement par râclage et qui est constituée par la surface épithéliale nécrosée.

A la pression de la pustule on n'a plus la sensation de dureté

résistante du stade de congestion; la pression du doigt laisse une décoloration assez persistante et une dépression en godet.

Il existe donc un œdème prononcé qui se traduit aussi par l'apparition *de gouttes d'un liquide visqueux* au centre de la pustule (*lymphe claveleuse*).

Cet état, période de résolution, s'accentue jusqu'au dixième jour. A ce moment, la pustule très volumineuse, à bords surélevés, est entourée d'un tissu œdématié, terne, opaque, livide dans la partie centrale, avec un aspect gris terne et rugueux, surtout au centre.

L'épithélium superficiel est nécrosé et on l'enlève très facilement avec le bout du doigt. La croutelle du point d'inoculation est devenue plus volumineuse ; elle s'affaisse en même temps que la partie centrale, tandis que les bords sont gonflés et tendus, de sorte que la pustule apparaît *ombiliquée*.

On peut voir, sans exercer de pression, saillir des gouttelettes de lymphe sous les bords de la croutelle et parfois de la surface tendue des bords, comme de fines gouttelettes de sueur à travers les pores de la peau. A la pression, le centre est complètement ramolli et les bords ont une consistance d'œdème mou, sur lesquels le doigt laisse un godet persistant, et il s'écoule de l'orifice central une grande quantité de lymphe incolore, claire, légèrement opalescente et très visqueuse.

Du douzième au quatorzième jour, la pustule fournit une très grande quantité de lymphe, elle entre dans sa dernière phase dans le cas où l'animal guérit.

La guérison de la pustule peut se faire suivant deux modes : par dessication et formation d'une eschare sèche; par ramollissement progressif et élimination sous forme d'une eschare humide surtout au niveau des parties où il existe un tissu cellulaire sous-cutané très lâche et très abondant.

Dans le cas de dessication, l'épithélium superficiel désagrégé se mélange à la lymphe sécrétée qui se dessèche pour former

une croûte écailleuse, noirâtre, hémorragique. Si on l'enlève par grattage, on trouve au-dessous une surface gris rosé, striée de points rouges ou violacés et laissant suinter lentement en nappes de la lymphe qui se mélange d'un peu de sang.

Il se fait ainsi des stratifications de lymphe et des couches épidermiques successivement nécrosées, mélangées de globules rouges.

Vers le dix-neuf ou vingtième jour, les bords de la croûte très épaisse et dure se recroquevillent en dehors, laissant voir les bords de la pustule cicatrisés. Si on l'enlève en ce moment, on voit que la pustule a disparu et qu'il existe à sa place une cavité conique, qui s'enfonce progressivement jusque dans le derme ; la croûte est détachée des bords à surface rose et sèche, mais encore adhérente au fond couvert d'une couche de pus verdâtre cachant les bourgeons charnus aplatis.

Du vingt-quatrième au vingt-huitième jour (parfois bien plus tôt, suivant la rapidité d'évolution très variable), la croûte tombe d'elle-même, laissant voir une dépression assez peu apparente à bords blanchâtres et à fond rose, ayant l'aspect d'une cicatrice cutanée à peu près complètement guérie. —

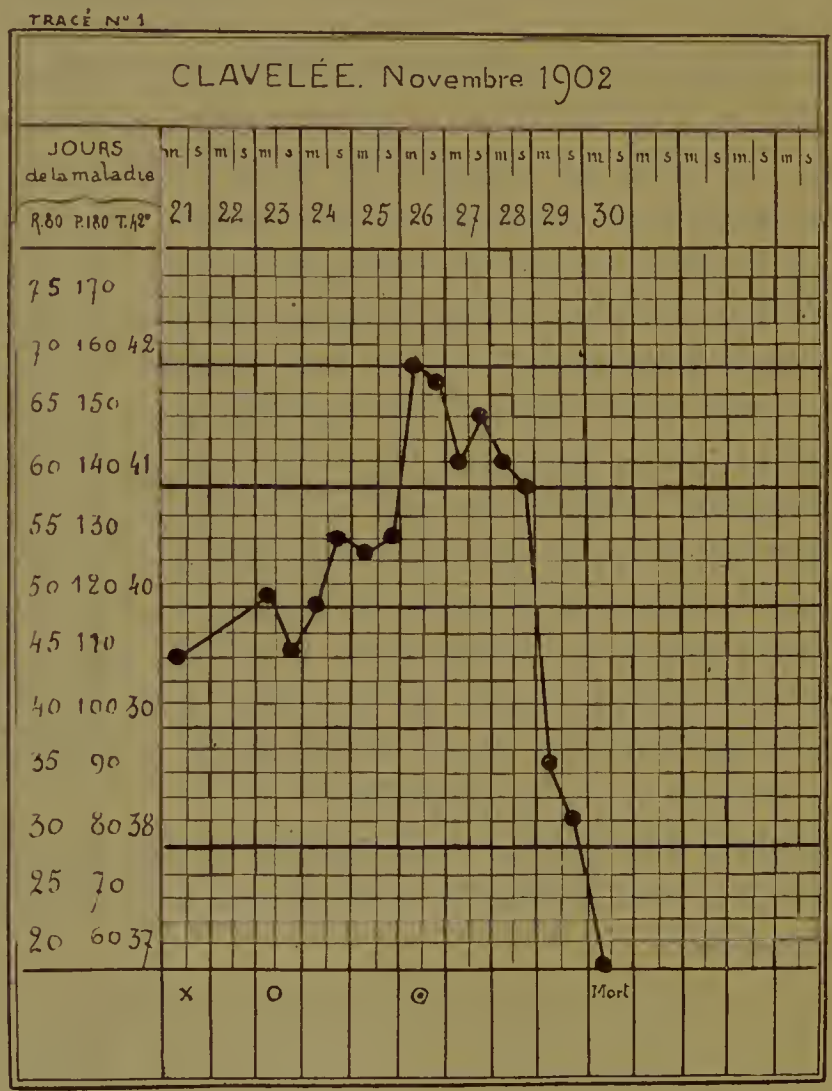
Dans le cas de *ramollissement et élimination d'une eschare humide*, le centre de la pustule se ramollit de plus en plus, s'ulcère, présente une teinte livide et marron sale plus ou moins hémorragique, tandis que sa couleur devient noir brunâtre. Il se forme une espèce de bourbillon au centre, un cercle d'élimination à la périphérie.

Les tissus de la pustule ainsi délimités se ramollissent de plus en plus, sous l'influence d'une nécrose humide, de très mauvaise odeur.

Vers le vingt-huitième ou trentième jour, l'eschare se détache laissant un cratère profond et sanieux, d'odeur fétide, montrant des bourgeons charnus qui n'arrivent que lentement à combler le vide et laissent une cicatrice bien plus apparente.

b) *Phénomènes généraux.* — On ne constate aucun trouble particulier pendant les deux jours qui suivent l'inoculation. Puis, il se produit des troubles généraux qui se marquent du côté de diverses fonctions, mais surtout sur la calorification.

La température normale centrale, qui oscille chez le mouton entre 39°,5 et 40° centigrades, commence à s'élever, après trois fois vingt-quatre heures et dans le cours du quatrième vingt-quatre heures, vers 40°,5 et 40°,6, c'est-à-dire d'un demi degré environ.



X *Jour de l'inoculation;* O *Début de l'éruption généralisée.*
⊙ *Début de la pustule d'inoculation*

Elle se maintient en plateau à ce niveau pendant trente-six heures à peu près, puis, dans les douze heures qui précèdent immédiatement l'éruption généralisée, elle fait une ascension brusque de 40°,5 à 42°, c'est-à-dire de 1°,5. Cette période peut être plus longue et marquée par une élévation plus progressive de la température.

Le *pouls* s'accélère également pendant les deux jours qui précèdent l'éruption généralisée.

Les *fonctions digestives* sont normales ; les animaux mangent comme d'habitude et ne présentent pas de diarrhée. Le mouton paraît conserver une vivacité normale, mais un examen attentif montre que, si au bout de trois fois vingt-quatre heures on l'excite un peu, il présente par moments un peu d'affaissement et de tristesse.

Cet affaissement devient plus apparent après quatre fois vingt-quatre heures et s'accroît rapidement dans les douze heures qui précèdent l'éruption généralisée.

On peut donc penser que ces derniers phénomènes sont en rapport avec le passage du virus dans la circulation générale, tandis que les phénomènes très légers du troisième jour, marqués uniquement par une élévation thermique d'un demi-degré, sont en rapport avec le développement du travail inflammatoire local.

3° *Période éruptive.* — Le début de l'éruption généralisée se fait du commencement du cinquième jour ou dans le cours des sixième, septième ou huitième. Un examen très attentif de nos animaux nous a permis de fixer ces chiffres qui expriment le début réel de l'éruption, ce début ne se faisant pas à la peau, mais au niveau des muqueuses.

Les premiers éléments éruptifs doivent être recherchés à la face interne de la lèvre supérieure ; de là, l'éruption se généralise, par poussées successives, aux muqueuses et à toute

l'étendue des téguments en commençant par la face; chacun des éléments éruptifs prend les aspects successifs de la macule, de la papule et des pustules ou vésico-pustules.

L'éruption peut être précédée à la face interne de la lèvre par l'apparition d'une sorte de rash ou d'*exanthème* de couleur rouge vif, uniforme ou disposé en placards. Cet exanthème, qui paraît souvent manquer, peut aller avec une rougeur semblable de la muqueuse nasale, il ne dure que quelques heures et disparaît sauf autour de deux à quatre macules rouge sombre du diamètre d'une petite lentille.

Au bout de douze heures, ces macules se soulèvent, passent à l'état de maculo-papules et de papules entourées d'une zone congestive peu étendue, mais très marquée, tandis que d'autres éléments éruptifs se présentent à des stades divers sur toute l'étendue de la muqueuse bucco-labiale. De douze à quinze heures environ après l'apparition des macules de la bouche, on voit apparaître au niveau du rebord des lèvres, surtout vers les commissures et sur leur face externe, un pointillé rouge très vif, non saillant (macule), tandis que les aisselles ou parfois la surface interne des cuisses présentent une rougeur diffuse plus ou moins apparente (rash typique passager). Les macules de la face passent très rapidement à l'état de papules dures et violacées, surtout au niveau des commissures labiales ; elles sont très nettement visibles au bout de vingt-quatre heures après le début des macules bucco-labiales qui échappe souvent, et c'est ordinairement du moment de leur apparition que l'on fait partir le début de l'éruption généralisée.

Pendant que les papules évoluent et augmentent en nombre au niveau des lèvres, de la face et des paupières, le rash des aisselles a disparu pour faire place à une éruption maculeuse, constituée par des mouchetures rouge vif et bientôt à des papules.

A ce moment (c'est-à-dire quarante-huit heures environ après le début bucco-labial), les papules des lèvres et de la face font de fortes saillies, dures, à base ronde, à surface boutonneuse ou aplatie et de couleur rouge sombre.

L'éruption peut se faire simultanément aux aisselles et aux cuisses, mais dans ce cas elle est bien moins prononcée aux cuisses, où une poussée complémentaire se fait bientôt après. Ordinairement, l'éruption maculeuse des cuisses est en retard de plusieurs heures à douze heures sur celle de l'aisselle.

A la fin du troisième jour de l'éruption, c'est à-dire du septième au huitième depuis l'inoculation, alors que le chancre d'inoculation est près d'atteindre son maximum de développement, l'éruption est complétement généralisée et la face présente le masque caractéristique.

Au neuvième jour de la maladie (et au huitième de l'éruption) le chancre d'inoculation ayant atteint son maximum de développement, la face est monstrueuse, les paupières énormes et bosselées par d'énormes pustules sont épaissies, d'une rigidité ligneuse au point de ne pouvoir être entr'ouvertes de force; les lèvres, triplées d'épaisseur, forment un énorme ectropion et sont hérissées de volumineuses pustules agminées, le menton criblé de pustules s'est épaissi de même que la face, qui réalise ainsi un type remarquable. Le nez se tuméfie et les narines sont obstruées par des croûtes de mucus provenant de la dessication d'un jetage abondant.

Au niveau des aisselles et des cuisses, les pustules augmentent de volume, tandis que se font de nouvelles poussées éruptives pouvant aboutir à une confluence véritable.

L'éruption généralisée est complète au septième jour de l'éruption, c'est-à-dire vers le onzième jour de la maladie, au moment de la période de ramollissement œdémateux de la pustule d'inoculation. La mort survient alors très fréquemment,

car il s'agit ici de clavelées très graves chez l'agneau; ou bien l'animal traîne encore quelques jours, ou bien il guérit.

L'épiderme des pustules de la face se ramollit, se désagrège, laisse suinter un peu de lymphe, et du douzième au quinzième jour s'établit la dessication ou la formation d'une eschare humide.

Les pustules des autres parties du corps commencent leur ramollissement superficiel et leur dessication du quatorzième au vingtième jour, suivant les points.

Cette dessication est ordinairement très rapide ; il se forme une croûte superficielle centrale ou étendue, mais l'élément éruptif demeure saillant et dur pendant longtemps.

Dans le cas où l'éruption a été grave, la face, après la chute des croûtes, présente vers le vingt-sixième jour des cicatrices arrondies d'un brun clair ou nacrées, de sorte que la face du mouton a un aspect identique à celle d'un varioleux en état de desquamation.

C'est la marche ordinaire de l'éruption généralisée dans la clavelée, mais il peut y avoir des variations nombreuses.

Les rash et les énanthèmes peuvent ne pas exister ; la succession des pustules aux macules peut être extrêmement rapprochée, surtout aux aisselles et aux cuisses; parfois, au contraire, alors que l'éruption est confluente à la face et avancée aux aisselles, elle est à peine maculo-papuleuse et très discrète aux cuisses jusqu'au moment, parfois tardif, d'une poussée brusque en ce point.

Ces poussées éruptives peuvent, en effet, ne pas survenir progressivement, mais par bouffées espacées qui se continuent jusqu'à une période très éloignée du début de l'éruption : nous avons observé une poussée éruptive forte aux aisselles et aux cuisses au treizième jour, alors que la face était en dessication. Ou bien encore lorsque la face est couverte de pustules,

l'éruption ne se fait pas ailleurs de quelques jours, pour faire au onzième et douzième jour une explosion générale.

Nous avons vu même se faire des rétrocessions de l'éruption qui paraît s'atténuer et pâlir pour présenter des reprises intenses après douze ou vingt-quatre heures.

L'*intensité* de l'éruption est toujours plus considérable à la face, surtout au niveau des lèvres, des paupières et du menton; elle y est ordinairement confluente. Ailleurs, l'éruption peut être discrète, cohérente, ou presque complètement confluente dans certains cas.

Il peut arriver que l'éruption généralisée soit extrêmement discrète et fugace, même au niveau des lèvres, où les pustules sont très espacées et rapidement desséchées, et il peut enfin *ne se produire aucune trace d'éruption généralisée;* dans ce dernier cas, on est en présence de moutons jouissant d'une immunité naturelle partielle.

Dans le cas d'éruption discrète, on recherchera encore les pustules autour de l'anus et de la vulve, sur la peau du prépuce.

Des symptômes généraux d'une grande intensité accompagnent l'éruption.

Calorification. — La température rectale, qui s'est élevée brusquement de 40°,5 à 42° au début de l'éruption (Courbe I) se maintient à ce chiffre pendant vingt-quatre heures, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que les premières poussées maculo-papuleuses se soient faites sur tout le corps. Les trois jours suivants, pendant lesquels se complète l'éruption, la température, quoique moins élevée, demeure de 1°,5 à 1° au-dessus de la normale de 41°,5 à 41°,3. Elle tombe alors brusquement en moins de vingt-quatre heures à la normale, puis au-dessous de la normale à 40°; 38°,6; 38°,2; 37° et aboutit à une hypothermie progressive avec refroidissement et cyanose de la face et des extrémités, quand l'agneau meurt

hyperinfecté, vers le neuvième jour, en pleine éruption et avec un chancre d'inoculation au début du ramollissement œdémateux (Courbe thermique n° 1).

Dans le cas où la maladie évolue plus longuement, la température revient assez rapidement à la normale dès que l'éruption s'est faite, et s'y maintient s'il y a guérison. Si la mort survient vers le quinzième ou seizième jour, la température peut subir des oscillations irrégulières en rapport avec les anomalies de l'éruption. Ainsi, dans un cas, au dixième jour, les pustules paraissaient se décolorer et commencer leur dessiccation, quand le lendemain il se fait une poussée thermique de 39°,8 à 40°,7 coïncidant avec une poussée éruptive violente.

A la fin du douzième jour, la température redescend à 40° et cette baisse thermique correspond au début de la dessiccation véritable à la face et aux aisselles; le treizième jour cependant une nouvelle poussée éruptive se produit et, malgré un refroidissement marqué des extrémités, la température atteint 40°,8, persiste autour de 40°,5, quoique l'éruption s'atténue fortement, et l'animal meurt en hypothermie au seizième jour.

Nous n'avons pas pu suivre assez exactement les variations de la *circulation* pour en donner des tracés précis.

La *respiration* ne présente pas ordinairement de modifications très appréciables pendant une bonne partie de la période éruptive ; mais, dans le cas sérieux, vers le douzième, treizième ou quinzième jour de la maladie, la respiration devient difficile et la dyspnée s'accentue jusqu'au moment de la mort. Ces phénomènes sont en rapport avec une éruption de pustules claveleuses, au niveau des poumons. Du côté du *tube digestif*, l'appétit ne diminue qu'assez tard, au moment où l'éruption est intense. Dans ces cas très graves, qui se termi-

nent par la mort, l'agneau arrive à ne plus manger à partir du douzième ou treizième jour, dès que l'état d'affaissement avec résolution commence.

Deux phénomènes des plus importants sont l'affaiblissement et l'amaigrissement.

L'*amaigrissement* commence en réalité dès que la pustule d'inoculation est très apparente, c'est-à-dire vers le cinquième jour, mais il ne frappe en général que plus tard, au moment où il se marque brutalement avec une extraordinaire intensité. Il est très net, brusquement, au huitième jour, et augmente avec rapidité les neuvième, dixième et onzième jours, de sorte que, si l'on n'a pas vu l'animal de deux jours, on ne le reconnaît plus tellement sa maigreur est prononcée.

L'amaigrissement persiste toujours après la guérison. Dans les clavelées très graves, après l'amaigrissement brusque du huitième jour, il se produit, brutalement, du neuvième au dixième jour, une *émaciation* véritable ; en deux jours l'animal est devenu squelettique, avec parfois *un œdème* mou prononcé des membres inférieurs.

Un peu d'affaissement et de tristesse passagers peuvent se montrer dès la fin de la période prééruptive dans les cas graves, l'*abattement* devient très marqué dès le jour ou le lendemain du début de l'éruption et s'aggrave rapidement, de sorte qu'au neuvième jour l'agneau ne se tient plus sur ses jambes et entre en *résolution*, qui s'accroît jusqu'à la mort.

Dans les cas de durée plus longue, on constate un abattement au septième jour, qui devient plus fort au huitième et aboutit à la résolution vers le quatorzième. Lorsque la guérison se produit, l'abattement devient évident au moment où l'éruption est très généralisée, s'aggrave les jours suivants avec le maximum de l'éruption, puis disparaît progressivement avec cette dernière.

Dans les cas légers, l'abattement, visible vers le neuvième jour, disparaît rapidement les jours suivants. Aussi le tableau des agneaux atteints des formes les plus graves est-il des plus précaires vers le dixième ou onzième jour : l'animal est couché en demi-cercle, la tête sur le côté, complètement émacié, avec une respiration difficile, ponctuée de plaintes sourdes, la face horriblement tuméfiée et déformée.

Si on l'excite, il peut à peine soulever la tête, pousse une expiration douloureuse. A la résolution fait place le *coma* avec hypothermie avec des troubles respiratoires extrêmement intenses, qui paraissent être une des causes les plus actives de la mort de l'agneau.

Les *paralysies* sont assez fréquentes. Elles prennent le plus souvent le *train postérieur*, les deux parties étant également ou inégalement atteintes ; mais elles peuvent occuper les quatre membres.

Nous les avons vues se produire vers le douzième ou treizième jour de la maladie, au moment où l'éruption complète commence à s'ulcérer à la face.

Résumé de l'évolution. — Si nous voulons maintenant résumer en quelques lignes l'évolution de la maladie d'après un cas type, nous voyons que : après une période d'*incubation* de trois à quatre fois vingt-quatre heures, apparaît l'*accident local*, qui s'accroît jusqu'au neuvième jour (période congestive) pour arriver au ramollissement œdémateux complet du douzième au quinzième jour, et à dessication du vingtième au vingt-cinquième jour. L'accident local a donc une durée assez longue d'une vingtaine de jours; mais, si jusqu'au cinquième et sixième jour il est seul apparent, il se montre bientôt une éruption généralisée qui, procédant par poussées, atteint son maximum vers le dixième jour après l'inocula-

tion, arrive à dessication du treizième au quinzième jour et guérit plus rapidement que la lésion locale d'inoculation.

B. — Inoculation sous-cutanée

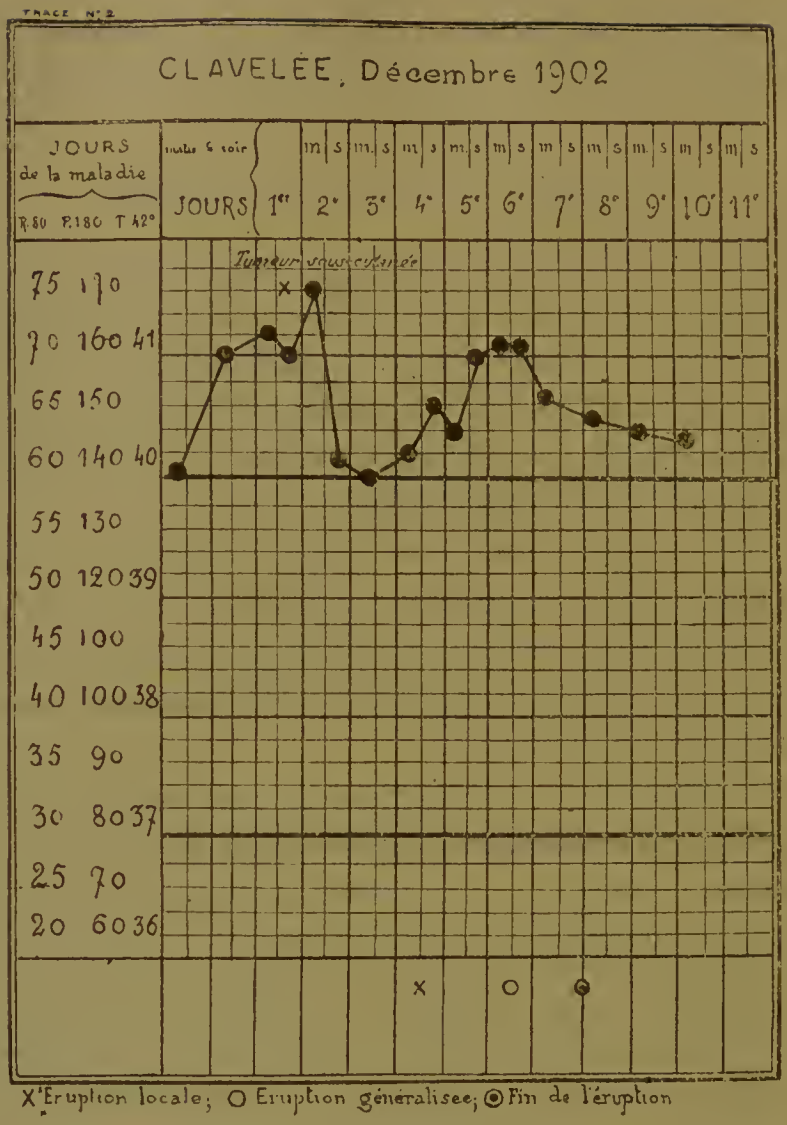
Lorsqu'on inocule du virus pur dans le tissu cellulaire sous-cutané, on produit des lésions locales volumineuses et une infection générale beaucoup plus intense. L'infection sous-cutanée, au niveau de l'aisselle, de 1 cc. de virus pur ou de 100 cc. de sang virulent, produit une tumeur qui peut dépasser le volume d'un poing d'adulte.

L'étude générale de l'infection claveleuse telle que nous venons de la faire, à propos de l'inoculation cutanée, nous permettra de nous arrêter seulement, dans l'étude de la clavelée par inoculation sous-cutanée, aux phénomènes spéciaux que celle-ci peut provoquer.

Nous basons cette étude sur quinze cas bien observés.

La période d'*incubation* a une durée qui varie de quarante-huit heures à cinq jours. A la suite de l'injection de lymphe la lésion locale devient apparente au bout de trois fois vingt-quatre heures ; après l'inoculation de sang, il se produit une tumeur sanguine qui se résorbe après douze à vingt-quatre heures, le début de la lésion claveleuse vraie pouvant survenir après trois fois vingt-quatre heures, mais ordinairement après la fin du quatrième jour seulement ou au commencement du cinquième.

Les phénomènes généraux de cette période apparaissent plus rapidement et plus nettement qu'après l'inoculation épidermique ; dans un cas, la température, au bout de douze heures, s'est élevée de 40 à 41° et à 41°,2 après vingt-quatre heures (courbe II) ; dans un autre cas elle s'est élevée de 39°,1 à 40°,3 après douze heures et 40°,5 après vingt-quatre heures, et elle s'y maintient jusqu'au début de l'accident local.



L'élévation thermique peut ne se manifester nettement que quarante-huit heures après l'inoculation et même les trois à quatre jours de la période d'incubation peuvent s'écouler sans fièvre.

L'élévation de température précoce ne peut pas être rapportée à la résorption du sang inoculé en assez grande quantité, car nous l'avons surtout observée pour les modes d'inoculations différentes.

Les symptômes généraux se marquent par un léger abattement et un amaigrissement perceptible à la palpation.

Période prééruptive. — Elle va du début, de même longueur qu'après l'inoculation cutanée, c'est-à-dire de quarante-huit heures, à trois fois vingt-quatre heures, mais, à la suite d'injection de sang, elle peut être très prolongée, durer de quatre à huit jours, le début de l'éruption généralisée étant rapporté au neuvième, dixième, onzième jour, à partir de l'inoculation.

1° *Accident local. tumeur claveleuse.* — Le début, précédé parfois par un rash rose ou violacé très fugace, se fait dans le tissu cellulaire sous-cutané et se traduit par un empâtement limité ou une tuméfaction avec rougeur rapide et œdème de la peau sus-jacente, bientôt suivis d'une adhérence au centre ; dans d'autres cas, la peau demeure seulement rosée, souple et mobile au-dessus d'un cordon arrondi très dur et douloureux, ou d'une nodosité plus limitée.

Dans ces derniers cas, le nodule, apparu un peu tardivement vers le quatrième jour, augmente de volume, affleure la peau qui forme une saillie d'un violet rouge sombre de plus en plus adhérente vers le nodule profond devenu volumineux.

Au septième jour, il se fait une éruption de petites pustules qui se rejoignent, se fondent, et on arrive à une adhérence intime entre la peau épaissie, violacée et la néoformation profonde qui forme une tumeur du volume d'une noix qui grossit.

Dans le cas où le début se marque par un cordon profond avec des nodosités disséminées, le cordon s'élargit en plaque dure, sur laquelle les nodosités augmentées de volume forment trois à quatre saillies, qui finissent par se réunir vers le dixième jour en une tumeur qui soulève la peau. Celle-ci

devient rosée, s'épaissit, s'indure, se couvre d'une *éruption locale* de pustules violacées, qui se réunissent du treizième au quinzième jour. L'on a ainsi une tumeur du volume du poing formée par la peau unie intimément à la néoformation profonde, tendue, luisante, d'un violet intense et très douloureuse.

Dans les cas *les plus typiques*, le début se marque dès le troisième jour par un empâtement profond étalé avec une petite zone rouge cutanée; le quatrième jour, il existe un placard rouge, chaud, légèrement saillant, la peau glissant encore sur la tumeur profonde. Du cinquième au sixième jour la saillie devient extérieurement très apparente, la peau, d'un rouge sombre lilas, devient, vers le centre, tendre, épaissie, adhérente aux plans sous-jacents; vers le sixième ou septième jour l'*éruption locale* se produit, criblant la surface de la tumeur très élargie et recouvrant toute l'aisselle, jusqu'au sternum, d'une cinquantaine de macules d'un rouge sombre éclatant, puis violet.

Du huitième au dixième jour, ces pustules sont confluentes, puis se fondent et on est en présence d'une tumeur qui remplit toute l'aisselle, faisant une volumineuse saillie, dure, recouverte par la peau, violacée, tendue, lisse, faisant intimément corps avec la masse profonde.

Du neuvième au dixième jour, la tumeur atteint son volume maximum, celui d'un gros poing d'adulte, quelquefois celui d'une tête de fœtus à terme, limitée sur les bords par une zone jambon fumé. La partie saillante est devenue d'une dureté ligneuse, violet bleuâtre, avec le phénomène de *peau d'orange* et souvent parcourue de larges traversées et de sillons profonds.

L'animal meurt ordinairement à ce moment. Dans les cas rares où il guérit, l'épiderme devient rugueux, livide, se

ramollit, laisse écouler de la lymphe ; puis la partie centrale se ramollit et subit une sphacélisation progressive sous une énorme croûte, d'où s'échappe une sanie abondante et extrêment odorante.

Elle se limite à la périphérie par un sillon d'élimination et, au bout d'une vingtaine de jours, c'est-à-dire trente à trente-cinq jours après l'inoculation, la large et épaisse carapace tombe, laissant à nu une surface profondément creusée, bourgeonnante et couverte de pus fétide.

Comme pour la pustule cutanée, la chute de la pustule peut se faire par nécrose humide qui constitue un putrilage d'odeur presque gangréneuse.

En somme donc, la *tumeur claveleuse* comprend plusieurs temps : la formation d'un noyau sous-cutané ; la progression de la néoformation vers la peau qui rougit, s'œdématie et devient moins mobile ; l'apparition d'une *éruption locale* de macules et de pustules qui se fondent, tandis que la tumeur profonde se soude intimément à l'épiderme épaissi par un placard pustuleux.

La tumeur comprend donc tous les plans, depuis l'épiderme jusqu'au muscle inclusivement, car elle devient adhérente à la cage thoracique.

Nous insistons sur l'ÉRUPTION LOCALE qui précède l'éruption générale et entre dans la constitution de la tumeur ; *elle montre que le virus, après avoir proliféré dans le nodule sous-cutané, envahit la partie de la peau la plus voisine, recherchant toujours l'épiderme avant d'envahir la circulation générale.*

2° *Symptômes généraux.* — Ils sont les mêmes qu'à la suite de l'inoculation cutanée. La température, déjà souvent élevée pendant la période d'incubation, s'élève davantage au moment où le placard claveleux s'est étalé et épaissi (41°,6). (Voir

courbe II). La température baisse à ce moment vers la normale pendant vingt-quatre heures (courbe II), puis s'élève de nouveau au moment de l'éruption locale et pendant l'évolution de cette dernière de 40° à 40°,6 (courbe II), de 40°,5 à 42°. Cette élévation se maintient pendant le temps qui sépare l'éruption locale de l'éruption généralisée (courbe II) subissant parfois une forte poussée (de 40°,5 à 41°,2, dans les heures qui précèdent cette dernière courbe II).

La température subit une ascension plus brusque et plus forte, quand il y a apparition successive à un intervalle très rapproché de l'éruption locale et de l'éruption généralisée.

L'animal est rapidement triste et abattu. Après quarante-huit heures, il *boite* du côté de l'aisselle inoculée. Au moment de l'éruption locale l'*abattement* devient très prononcé, augmente pendant l'éruption, de sorte que, au moment où l'éruption généralisée va se faire, l'agneau est couché en cercle, refusant de se lever.

L'*amaigrissement* se marque très fortement dès les vingt-quatre heures qui précèdent l'éruption généralisée ; quelquefois c'est déjà à ce moment une véritable émaciation survenant brusquement en douze heures.

Dans quelques cas, il se produit de la *diarrhée* peu de temps avant l'éruption généralisée.

3° *Période éruptive.* — Elle se fait dans les mêmes conditions qu'après l'inoculation cutanée, mais les rash sont ici pour ainsi dire la règle ; ils ont précédé l'éruption maculeuse des aisselles et des cuisses et ont pu reparaître à plusieurs reprises avec les nouvelles poussées.

Nous avons observé un *rash scarlatinoïde*, de couleur rouge framboise, dans un cas de *clavelée hémorragique*.

Il semble qu'après l'injection de sang le début de l'éruption générale soit retardé.

La *durée* de l'éruption n'a rien présenté de particulier, mais son *intensité* est certainement plus considérable qu'après l'inoculation cutanée. Les pustules deviennent très volumineuses, boutonneuses à la face, aplaties sur le reste du corps.

La face, criblée de pustules du volume d'un pois-chiche ou même du diamètre d'une pièce de un franc, prend un masque hideux. La confluence de ces énormes pustules peut se faire sur une grande partie de la peau. Dans un cas, nous avons vu l'éruption pâlir brusquement pour reprendre avec plus d'intensité la veille de la mort.

Dans la forme hémorragique que nous avons observée, chaque poussée fut précédée par un rash violacé à la bouche, aux aisselles et aux cuisses ; les pustules, d'un violet sombre, s'entourèrent d'une zone hémorragique qui, augmentant, s'accompagna de placards noirâtres ; la mort survint au dixième jour.

Les *phénomènes généraux* sont plus rapides et plus intenses. Dès le septième ou huitième jour, l'abattement est profond et l'émaciation frappante ; la résolution se produit au huitième ou neuvième jour et la mort du dixième au douzième.

Dans les cas où la mort est moins rapide et souvent du quatorzième au quinzième et dix-septième jour, l'émaciation peut s'accompagner d'un *œdème mou* des pattes, de *parésie* du train postérieur et aboutir au dix-septième jour à un état squelettique. Les *troubles dispnéiques* se montrent dès le huitième jour, parfois très forts dès le début, avec jetage et formation de volumineuses croûtes à l'ouverture des narines.

La respiration devient de plus en plus difficile, présente du dixième au quatorzième jour du tirage et du cornage et une fréquence excessive. Dans le cas où l'éruption avait pâli

brusquement au dixième jour, la respiration était devenue à ce moment brusquement difficile avec tirage et cornage, *comme si l'atteinte brutale et profonde du poumon démontrée par l'autopsie influençait l'éruption cutanée.*

L'appétit disparaît vers le huitième jour et certains agneaux ont présenté de la diarrhée à partir du septième.

Il est à remarquer que le début sérieux des troubles généraux (colorification, respiration, nutrition générale, système nerveux, tube digestif...) s'est surtout produit du septième au dixième jour au moment de l'éruption générale la plus intense, c'est-à-dire au moment de l'invasion générale par le virus.

Expérience I

Inoculation sous-cutanée (Claveau)

Le 16 décembre 1901, un agneau reçoit sous la peau de l'aisselle droite un demi cc. de claveau pur.

Le 18.— L'agneau va bien. Température : 40°,1 le matin, 39°,8 le soir.

Le 19. — Affaissement léger, empâtement dans l'aisselle. Température : 40° le matin, 40°,6 le soir.

Le 20. — Dans l'aisselle, large induration allongée de 6 centimètres de long sur 5 de large, qui s'enfonce profondément dans les tissus et vient faire une saillie appréciable à la surface ; la peau rougit légèrement, est chaude. Température 40°,5 matin et soir.

Le 21. — L'animal mange, mais est affaissé, la tumeur de l'aisselle est saillante, dure, du volume d'un œuf ; la peau, violacée, épaissie, glisse encore sur la tumeur, sauf au point d'inoculation où elle est adhérente. Au niveau de cette peau enflammée qui recouvre la tumeur, on note une éruption maculeuse d'un rouge très vif (éruption locale). Température : 42° le matin, 41°,9 le soir.

Le 22. — Éruption généralisée à la face ; la tumeur axillaire forme

une masse saillante, dure, très tendue, avec laquelle la peau fait complètement corps ; sa surface est couverte de pustules volumineuses. Température : 41°,4, 41°,6.

Le 23. — Les pustules superficielles de la tumeur axillaire sont devenues confluentes, de sorte que cette tumeur apparaît comme une énorme pustule violacée et très dure. Température : 41°,2, 41°,5. Eruption généralisée intense.

Le 24. — Emaciation ; affaissement ; ne mange plus ; éruption généralisée très intense, tumeur axillaire comme le poing. Température : 41°,3 matin et soir.

Le 25. — Demi-résolution, éruption généralisée, confluente, facies léonin, respiration difficile. Température : 40°.

Le 26. — L'animal ne peut plus se tenir sur ses pattes, état squelettique. Température : 38°,6, 38°,2.

Le 27 matin, l'animal est trouvé mort.

Autopsie. — La tumeur axillaire forme une véritable tumeur sous-cutanée, dure, résistant à la coupe ; sa surface de section laisse écouler un liquide visqueux très abondant ; elle est brillante, d'aspect lardacé ; elle montre que la couche musculaire est infiltrée dans toute son épaisseur et décolorée. Le foie est parsemé de taches jaunâtres et de quelques nodules blancs ; reins mous, plutôt décolorés. Les pustules du rumen sont abondantes.

Le *poumon* est parsemé de nodules clavcleux typiques.

Expérience II

Inoculation sous-cutanée (Sang)

Le 15 janvier, un agneau reçoit sous la peau de l'aisselle 120 cc. de sang pris à un agneau en pleine éruption.

Le 16. — Le sang est complètement résorbé.

Du 16 au 20. — Rien de particulier.

Le 20. — Empâtement axillaire assez épais, dur, recouvert par une peau rosée ; celle-ci présente une éruption locale d'une dizaine de pustules.

Le 22. — Tuméfaction volumineuse de l'aisselle, à peau adhérente.

Le 23. — La tumeur axillaire est criblée d'une quarantaine de pustules violacées.

Le 25. — Début de l'éruption généralisée au niveau de la muqueuse labiale.

Le 27. — Tumeur axillaire comme le poing, très dure, bosselée, ravinée de sillons, d'un violet sombre ; face boursoufflée, respiration difficile, amaigrissement, affaissement.

Le 29. — Tumeur axillaire comme un gros poing violacée et livide au centre ; éruption généralisée d'énormes pustules ; respiration difficile, refus d'alimentation.

Le 31. — Mort.

Autopsie. — La tumeur axillaire dure fait corps avec la peau, se laisse couper assez facilement et donne une surface de section régulière de 4 à 6 centimètres d'épaisseur, qui atteint jusqu'à la paroi thoracique et laisse écouler une grande quantité de lymphe.

Le *rumen* présente une éruption pustuleuse abondante.

Le *foie* est criblé d'une vingtaine de taches blanches et de quelques granulations du volume d'un grain de chènevis.

Le *poumon* présente des pustules disséminées.

C. — Clavelée par inoculation intra-péritonéale

Les inoculations de virus dans le péritoine donnent aussi bien que par les méthodes précédentes une clavelée généralisée de haute gravité.

Technique. — La peau de la partie inférieure de l'abdomen est rasée et désinfectée.

On se sert d'une aiguille fine et stérilisée, assez courte, que l'on enfonce directement à travers les plans musculo-aponévrotiques tendus. On pousse l'injection rapidement et on retire brusquement l'aiguille de façon à laisser le moins de virus possible dans les tissus. Pour éviter l'inoculation à la peau, on détache la seringue de l'aiguille laissée en place, et on lave cette dernière par l'injection de 5 à 6 centimètres cubes d'eau salée stérilisée dans l'abdomen.

On peut inoculer soit de la lymphe pure, soit du sang à la dose de 50 à 100 centimètres cubes.

Période prééruptive. — A la suite de l'inoculation de sang virulent dans le péritoine, et après une période d'absorption de vingt-quatre heures, le péritoine ne paraît pas réagir jusqu'au sixième jour. Dès la douzième heure la température monte de 39°,4 à 40°,1 pour redescendre le deuxième et troisième jour et revenir à la normale le quatrième. Dans un cas, la température s'était élevée de 39°,5 à 40°,3 après quarante-huit heures et à 41°3 ,le matin du troisième jour.

Cette élévation thermique doit être en rapport avec le choc péritonéal et la résorption du sang injecté.

Au sixième jour, avec le début de la réaction péritonéale, la température se relève de nouveau de 39°,4 à 40°,2, à 40°,5.

Les manifestations péritonéales débutent au sixième jour : le ventre est tendu, douloureux à la palpation, puis, vers le huitième jour, il devient volumineux et dur ; l'animal marche les pattes écartées, il est abattu et rapidement amaigri. Il peut se manifester une *diarrhée* accompagnée de fortes épreintes dès le sixième jour.

L'affaiblissement peut être précoce et intense, et l'animal ne pas pouvoir se tenir sur ses jambes avant l'apparition de l'éruption généralisée. La température se maintient dès le septième jour et s'élève encore davantage au moment où débute l'éruption.

Période éruptive. — Elle est retardée et n'apparaît que du huitième au dixième jour, mais elle suit bientôt la marche ordinaire. En voici un exemple typique: un agneau a le ventre tendu et douloureux au sixième jour; au huitième jour, matin, macules de la muqueuse bucco-labiale ; le huitième, soir, papules sur les lèvres, pointillé maculeux sur les cuisses ; le neuvième, fine éruption rouge vif aux aisselles ; le

dixième, éruption généralisée et volumineuses pustules. Dès le moment où l'éruption généralisée a paru, l'état général s'aggrave très vite ; avec une émaciation extrême et en résolution, couvert de pustules, l'animal présente un ventre tendu, douloureux, qui donne à la palpation l'impression d'une masse dure (due à l'épiploon augmenté de volume, ramassé en tumeur et durci), une diarrhée pénible et parfois sanguinolente. La température descend rapidement et l'animal meurt dans le coma et l'hypothermie.

Voici trois expériences d'inoculation intrapéritonéale de virus claveleux :

Expérience III

Injection intra-péritonéale

Un agneau reçoit, le 27 novembre 1901, dans le péritoine, 100 cc. de sang d'un mouton au début de l'éruption généralisée. Température rectale normale 39°,5.

Le 28. — Température 39°,5, ventre souple et indolore.

Le 30. — L'abdomen n'est point sensible, température rectale 40.

Jusqu'au 4 décembre, l'animal va bien et la température oscille autour de 39°,5. A partir de ce moment l'agneau devient moins gai, et, le 8 décembre, il est affaissé, amaigri, et l'on découvre autour des paupières et sur les lèvres une éruption papuleuse.

Le 9 — L'éruption se généralise, et le 12 éruption pustuleuse confluente à la face et très abondante sur tout le reste du corps ; diarrhée forte, respiration pénible, parésie du train postérieur.

Le 13. — Le ventre est ballonné et douloureux, la diarrhée plus forte, la respiration difficile, le 14 cet état s'aggrave, et l'animal meurt dans la nuit du 15 au 16.

A l'*autopsie* on trouve un peu de liquide sanguinolent dans les plèvres ; le poumon est criblé de nodules durs, grisâtres, du volume d'une tête d'épingle à une noisette. Les ganglions du hile sont durs

et augmentés de volume. A l'ouverture de l'abdomen, le péritoine renferme du liquide visqueux; ce qui frappe immédiatement, c'est la rigidité de tous les organes abdominaux et la rétraction du grand épiploon, qui forme une sorte de cuirasse rigide, épaisse. Ce gâteau présente à la palpation des parties plus dures. Le mésentère épaissi et rétracté présente partout une sorte de rigidité et renferme des ganglions très augmentés de volume. Le rumen est criblé de pustules blanches, saillantes, lisses et volumineuses. Le gros intestin est rétracté et ses parois apparaissent rigides, surtout par l'épaississement du péritoine. Le foie décoloré par place est parsemé de petites taches blanchâtres, arrondies; les plus volumineuses, qui sont d'une tête d'épingle à un grain de chènevis, sont saillantes et dures et s'enfoncent à la coupe dans le parenchyme.

Expérience IV

Injection intra-péritonéale

Le 21 décembre 1901, un agneau reçoit dans le péritoine 100 cc. de sang virulent. Température normale 39°,4. Le soir, température 40°,1, résorption sanguine.

Le 22. — 39°,5, va bien.

Le 23. — 39°,8, le ventre est souple, l'animal bien portant.

Le 24. — 39°,4.

Le 25. — 39°,8 (température du matin).

Le 26. — 40°,2, ventre tendu, légèrement douloureux à la palpation.

Le 27. — 40°,2 le matin, 40°,5, le soir, le ventre est plus tendu.

Le 28. — 40°,1, 40°,2, amaigrissement, affaissement, début d'une fine éruption généralisée.

Le 29. — Ventre douloureux, diarrhée, avec épreintes fortes qui existaient déjà depuis quatre jours ; le soir, la température tombe à 39°,8 ; il s'est fait une éruption généralement très nette.

Le 30. — L'éruption augmente, la température est à 39°,3 et l'animal meurt le 31.

A l'autopsie : péritoine congestionné et couvert d'un exsudat vis-

queux, épais, qui accole les surfaces péritonéales des organes. Epiploon épaissi et plus raide que dans la normale avec des nodules indurés; il en est de même pour le mésentère. Le rumen présente de belles pustules. Les poumons sont criblés de lésions claveleuses. Le liquide péritonéal visqueux a été recueilli aseptiquement, a été inoculé à un agneau neuf et a donné de très belles pustules.

Expérience V

Injection intra-péritonéale. — Sang

Le 29 janvier 1902 un agneau reçoit dans le péritoine 150 cc. de sang prélevé à la période prééruptive.

Le 1er février. — L'animal marche les pattes légèrement écartées.

Le 4. — L'agneau est amaigri et assez vif, mais il fléchit sur les pattes de derrière, marche les pattes beaucoup plus écartées, comme s'il souffrait. Le ventre est tendu et douloureux, surtout dans la partie extérieure de l'abdomen.

Le 8. — L'animal ne peut plus se traîner sur ses pattes. Émaciation profonde, diarrhée sanguinolente intense.

Le 9, c'est-à-dire au onzième jour.— Apparition de l'éruption généralisée, discrète aux commissures labiales, l'agneau peut à peine se soulever.

Le 10. — Soir, éruption d'une quinzaine de grosses pustules à la face, à la partie interne des cuisses, à la queue et autour des mamelles.

Le 11. — Soir, l'animal est en résolution, il est sacrifié de façon à pouvoir observer les lésions immédiatement après la mort.

Autopsie. — Émaciation extrême, rien au point de l'inoculation cutanée. A l'ouverture de l'abdomen, pustule péritonéale au point de piqûre. Autour de la rate et du foie surtout, on note une légère périhépatite constituée par des traînées blanchâtres. On recueille dans les culs-de-sac péritonéaux 40 cc. d'un liquide citrin rosé, très visqueux et collant aux doigts. Le grand épiploon est triplé d'épaisseur, il donne l'impression d'une plaque goudronnée avec des nodosités disséminées d'un gris violacé. Le *mésentère* est épaissi et renferme des ganglions augmentés de volume. Le *rumen* présente de nombreuses pustules arrondies et très saillantes du volume d'une pièce de 50 cen-

times et même de 1 franc ; par endroit, ces pustules sont agminées en placards épais. Il existe des pustules identiques dans les tissus cloisonnés. La surface de la *caillette* est le siège d'une congestion généralisée ; elle est parsemée, surtout dans la région péritonéale, de pustules dont les plus petites sont du diamètre d'une lentille, arrondies, de couleur rouge jambon fumé au centre, de gris rosé sur les bords.

Les autres pustules atteignent le diamètre d'une pièce de 50 centimes, elles sont plus saillantes à la partie centrale et tantôt granuleuses et tantôt nettement ulcérées On compte dix à douze de ces grandes pustules, très rapprochées les unes des autres au niveau de la grande courbure.

L'*intestin grêle* est congestionné de même que le *gros intestin.*

Le *rectum* a ses parois épaissies ; la surface muqueuse présente un pointillé ecchymotique, le tissu rétro-péritonéal est le siège d'une infiltration gélatiniforme. Le *foie*, violacé par endroits, présente de larges surfaces décolorées. Petits nodules blancs sous-capsulaires du volume d'une tête d'épingle.

Le rein gauche a toute sa surface pointillée de taches nacrées qui, à la palpation, sont dures et saillantes et présentent le volume d'un grain de mil. La capsule s'enlève facilement.

Les ganglions péritonéaux et mésentériques sont très augmentés de volume et durs ; au niveau du hile du foie, gros paquet de ganglions du volume d'une grosse fève, friable et la zone médullaire d'un gris violacé. La *plèvre* ne renferme pas de liquide appréciable.

Les poumons, de teinte jaune rosé et légèrement emphysémateux, sont parsemés de nodules de volume très variable, allant d'une tête d'épingle à une noisette, saillants, de couleur gris rosé, certains entourés d'une légère zone congestive. A la palpation ces nodules sont durs, et le poumon donne la sensation d'un sac de duvet qui renfermerait des grains de plomb et des pois-chiches. A la coupe, les nodules sous-pleuraux s'enfoncent dans le parenchyme et ce dernier est parsemé de nodules semblables dans toute son épaisseur. Ces nodules, dont l'un atteint le volume d'une grosse noisette, présente une surface de coupe gris violacé, compacte, un peu granuleuse et brillante ; à la pression du doigt, leur tissu se montre très friable. Ces formations nodulaires sont développées autour des bronches.

Le cœur est mou et légèrement décoloré.

D. — Clavelée par inoculation intra-trachéale

Elle ne présente rien de bien particulier en dehors de l'intensité des phénomènes respiratoires.

Technique. — La peau est rosée et désinfectée devant la trachée au-dessus et au-dessous du cricoïde. On fait une incision à la peau jusque sur le cricoïde que l'on reconnaît ; on le fixe, et, dans l'espace membraneux qui est au-dessous, on enfonce l'aiguille assez grosse, mais pas très longue, perpendiculairement, mais on l'abaisse aussitôt en relevant la seringue vers le menton de l'animal, de façon que l'aiguille suive l'axe de la trachée.

Aussitôt l'aide soulève la tête et le cou de l'animal, et on pousse vivement l'injection en tenant solidement le thyroïde de façon que l'agneau n'exécute pas de mouvement de déglutition.

Nous avons fait sept ou huit injections intra-trachéales en injectant chaque fois 1 à 8 cc. de lymphe pure. Il est nécessaire d'injecter de la lymphe pure très virulente et en grande quantité ; dans le cas contraire, la résorption du liquide injecté se produit sans entraîner de lésions pulmonaires plus intenses qu'après une inoculation cutanée. Du quatrième au cinquième jour, on peut voir apparaître une pustule cutanée au point de piqûre, et l'éruption généralisée a lieu vers le sixième jour. La respiration devient difficile dès le quatrième jour avec toux rauque, parfois dès le deuxième jour si on injecte beaucoup de claveau.

Puis apparaissent une dyspnée forte avec tirage et cornage, toux rauque, voilée, très fréquente, et un jetage abondant.

Au sixième jour, la respiration s'élève à 102, puis au septième jour à 130, au huitième à 136 et 140, chaque respiration se faisant en coup de piston, toux rauque croissant. L'animal, de plus en plus affaissé, meurt en asphyxie et squelettique.

Il peut survenir du neuvième jour au quatorzième ou quinzième jour une amélioration des phénomènes respiratoires, puis leur gravité reparaît et l'animal peut ne mourir que vers le dix-neuvième jour.

Assez fréquemment d'ailleurs, l'inoculation demeure stérile.

Expérience VI

Inoculation intra-trachéale

Le 17 janvier 1902, inoculation dans la trachée d'un agneau, de 2 cc. de claveau retiré d'une pustule au neuvième jour.

Le 20. — Léger jetage.

Le 22. — Jetage plus abondant, pustule cutanée au point d'inoculation.

Le 23. — Jetage, respiration gênée, toux rauque, éruption généralisée au niveau des lèvres.

Le 24.—Respiration difficile avec léger tirage. Toux plus fréquente, l'éruption se généralise à tout le corps.

Le 2 février.—Après une période où la difficulté respiratoire s'était calmée, la gêne respiratoire reparaît et il se fait une nouvelle poussée éruptive cutanée.

Le 4. — Toux rauque, respiration très difficile.

Le 5. — Respiration de plus en plus difficile, abattement profond.

Le 6. — Mort.

Autopsie immédiate.—Emaciation. *Les poumons* sont hyperhémiés et présentent des placards à bords déchiquetés, violacés, durs, à centre grisâtre. A la coupe, ce tissu est compact, avec des points grisâtres et friables.

Formes de la clavelée. — Les formes sont très variables, elles le sont surtout avec l'intensité de l'éruption ou ses caractères particuliers.

Nous nous contenterons d'énumérer les principales, leur description étant implicitement faite dans l'étude qui précède :

1° *Forme discrète* (éruption directe à la face et sur les téguments) ;

2° *Forme cohérente ;*

3° *Forme confluente à grosses pustules* ;

4° *Forme ecchymotique* ;

5° *Forme maculeuse* ou maculo-papuleuse dans laquelle l'éruption extrêmement abondante, est formée de macules d'un rouge violet intense sur des téguments très congestionnés, ne devenant que très peu saillante ; elle est en rapport avec une infection généralisée très intense ;

6° *Forme anémique*, caractérisée par la décoloration totale des muqueuses, qui donne à l'agneau une physionomie extraordinaire accompagnée d'œdème mou des membres inférieurs, et en rapport avec une disparition presque complète de globules rouges, le sang ayant la fluidité d'une eau légèrement roussie ;

7° *Forme limitée à l'accident local, sans éruption généralisée*, aboutissant toujours à la guérison ;

8° *Forme avortée.* L'accident local se réduit à un petit nodule rose à peine apparent, et il ne se produit pas d'éruption généralisée.

CHAPITRE III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

M. le professeur Bosc a mis en lumière les caractères spéciaux des lésions claveleuses qui permettent d'établir un lien étroit entre les maladies inflammatoires et les cancers. On trouvera la description générale de ces lésions dans le mémoire de notre Maître, paru dans les nos 5, 6 et 7 du *Cent. für Bakteriologie* pour 1903. Nous apportons dans notre travail une étude analytique de ces lésions et mettrons en évidence de nombreux points laissés dans l'ombre dans une étude synthétique.

La technique a une importance considérable pour l'étude des lésions fines et en particulier pour la recherche du parasite. Nous nous sommes servi de râclages frais, non fixés de pustules; nous les avons étudiés sans coloration ou après coloration, principalement avec le triacide d'Ehrlich; nous avons utilisé encore des râclages frais, fixés sur lames et enfin des coupes de pustules à différentes périodes de leur développement.

Nous renvoyons pour la technique au mémoire de M. le professeur Bosc (*Centralblatt für Bakteriologie*, 1903, août-sept.-oct., XXXIV), où elle est exposée dans le détail.

Nous insisterons simplement sur la méthode de fixation des râclages de pustules étalés sur lamelle par le Flemming fort, sans dessication. Nous avons vu M. le professeur

Bosc l'employer, et nous l'avons employée nous-mêmes depuis 1901, pour les râclages de tissu cancéreux, puis pour les râclages de pustules claveleuses.

Nous étudierons les lésions de chaque organe, mais auparavant il nous paraît bon de relater une autopsie d'animal mort de clavelée virulente, de façon à montrer l'ensemble des *lésions macroscopiques*.

A *l'autopsie* d'un animal mort au quatorzième ou quinzième jour d'une clavelée maligne on constate des lésions généralisées à tous les organes. Le face est couverte de pustules qui sont confluentes au niveau des lèvres, des narines, des paupières et des joues, constituant un masque hideux ; on trouve des pustules du volume d'un petit pois à une pièce de cinquante centimes, disséminées sur toute l'étendue des téguments et plus abondantes autour de l'anus, sur le prépuce, à la face interne des membres. Sur la muqueuse buccale et sur la langue les pustules sont dures, blanchâtres, parfois exulcérées. La plèvre renferme un peu de liquide très visqueux. Les poumons augmentés de volume et de poids présentent de l'emphysème du sommet des bords antérieurs et sont criblés de pustules saillantes sous la plèvre, à surface aplatie, d'un gris translucide, entourées ou non d'une auréole violacée, parfois ecchymotique ; ces pustules peuvent être confluentes et il peut exister des lésions qui atteignent le volume d'une noix de façon à constituer des formations d'aspect bronchopneumonique, ou qui envahissent tout un lobe, à la façon d'une pneumonie lobaire. A la coupe, on constate que le parenchyme pulmonaire est criblé de pustules isolées ou confluentes et les noyaux bronchopneumoniques ne renferment aucune trace de pus. La muqueuse des bronches est congestionnée et présente des pustules sur son parcours.

Le péricarde ne renferme que très peu de liquide ; il pré-

sente vers la base un petit nodule blanchâtre et dur ; le cœur est mou, légèrement décoloré, sans lésions apparentes de l'endocarde. Les grosses artères ne présentent pas de lésions macroscopiques.

L'*abdomen* renferme 2 cuillerées de liquide clair. Le péritoine a sa coloration normale. La surface bleuâtre du rumen est criblée de taches blanches, qui correspondent à des pustules du diamètre d'une lentille à une pièce de 1 franc, faisant au niveau de la muqueuse des saillies blanches et lisses, confluentes, par placards assez étendus.

La caillette ne présente aucune lésion extérieure ; ouverte, on constate de la congestion de la muqueuse et, dans la région pylorique, une éruption de pustules saillantes, très dures, grisâtres, du volume d'un gros grain de chènevis. Certaines sont ulcérées et il existe plusieurs ulcérations à bords nets du diamètre d'une pièce de vingt ou cinquante centimes.

Le pancréas très congestionné est dur et à la coupe on observe des parties violacées compactes, qui constituent de véritables pustules.

Le foie est de volume normal ou légèrement hypertrophié ; il présente de larges placards d'un jaune chènevis, à la limite desquels on note des placards plus petits en voie d'extension. Disséminées sur toute la surface, on constate des taches blanches très petites à peine saillantes ou dont la saillie devient nette et constitue des nodules très durs, sous-capsulaires. On trouve ces mêmes nodules sur la surface de coupe qui est plus ou moins onctueuse.

La *rate* paraît normale.

Nous n'avons pas trouvé de lésions bien caractérisées de l'intestin. Les reins sont congestionnés et, si l'on enlève la capsule non adhérente, on voit que leur surface est parsemée

de petits nodules blancs, durs, saillants, que, sur la coupe, on voit se prolonger dans l'épaisseur de la couche corticale.

Les méninges molles sont très congestionnées et le cerveau œdématié présente une teinte légèrement hortensia. A la coupe, dilatations vasculaires très prononcées. Le bulbe est plus violemment congestionné que le cerveau. La moëlle est parcourue par des vaisseaux dilatés ; elle est ferme et sans lésions apparentes.

I. — Lésions des tissus et des organes

A. — Lésions de la peau

La pustule d'inoculation à la peau (accident primitif) prend un développement très considérable ; on comprend, en effet, que le virus claveleux, évoluant sur un organisme neuf, puisse constituer un foyer lésionnel bien plus considérable que la pustule de généralisation qui lui est postérieure et se produit sur un terrain déjà modifié.

Nous avons déjà décrit au chapitre précédent l'aspect et l'évolution de la pustule d'inoculation. Si nous faisons une coupe au centre de la petite papule violacée du troisième jour, nous constatons sur la tranche que la coloration rouge violacé demeure limitée à l'épithélium légèrement épaissi.

Les jours suivants, des points rouges apparaissent sur la surface de coupe de plus en plus volumineuse, ils forment une saillie vers la surface de la peau et s'enfoncent dans la profondeur.

Lorsque la pustule est arrivée à son plein développement,

Fig. 1

Coupe de pustule cutanée au 13e jour. — *de*, *de*, desquamation cornée superficielle ; *ve*, vésiculation ; *ves*, vésiculation profonde microbienne ; *glo*, *glob*, globes épidermiques et foyers de kératinisation se prolongeant dans la profondeur de la prolifération épithéliale ; *seb*, prolifération des cellules des glandes sébacées ayant fait retour complet au type malpighien, présentant de nombreux globes et se confondant avec la prolifération de l'épithélium de revêtement pour former de vastes nappes épithéliales à bourgeonnement profond (*pro*) ; *proli*, prolifération en nappes très profondes, désorientées, à nombreux globes épidermiques et pénétrant les espaces conjonctifs sous forme de bourgeons de traînées, des pointes dépourvues de basale (*tra*, *tra*, *tra*) ; *tcor*, boyaux formés de grandes cellules calveleuses qu'il est difficile de différencier des boyaux épithéliaux ; *ed*, tissu conjonctif œdématié renfermant de grandes cellules claveleuses (*cla*) ou réunies en amas dans les espaces conjonctifs (*tco*) ; *gs*, prolifération épithéliale à globes épidermiques, développée aux dépens de la gaîne d'un poil profond (po) *lobu*, *lobu*, lobules épithéliaux profonds à globes épidermiques, dépourvus de basale ; *lobul*, lobule épithélial très profond nettement développé dans un espace conjonctif ; *sudo*, glandes sudoripares dilatées à épithélium proliféré ; *no*, *no*, nodules de tissu conjonctif dense ; *conj*, grandes cellules claveleuses profondes ; *va*, vaisseaux avec endopérivascularite intense ; *ar*, artère.

elle atteint deux centimètres d'épaisseur et au-delà ; elle est formée par un tissu dense, dur à la palpation, brillant et d'aspect un peu lardacé, laissant suinter de la lymphe. Vers le douzième jour, la partie profonde œdématisée laisse couler une grande quantité de lymphe, et la partie superficielle ramollie devient vineuse. Vers le quatorzième jour, la moitié supérieure de la pustule de teinte bleuâtre, se creuse de vésicules, s'affaisse surtout au centre. Ce ramollissement s'accroît, entraîne l'excavation, puis la nécrose totale de toute la partie supérieure de la pustule. Le mélange de débris nécrosés de lymphe et de sang entraîne la formation d'une croûte au-dessous de laquelle tout le reste du tissu de la pustule subit une nécrose progressive.

Examen histologique. — Si on examine la pustule au septième jour et à un faible grossissement, l'on voit que la pustule est constituée surtout par une prolifération de cellules épithéliales non seulement du revêtement épidermique, mais des glandes sébacées et même des glandes sudoripares.

Le tissu conjonctif participe, lui aussi, à la prolifération et l'on note dans les espaces distendus par l'œdème d'énormes cellules conjonctives isolées, dispersées en traînées sur tout le long des vaisseaux ou réunies en amas.

La couche musculaire peut, elle aussi, être atteinte, elle est pénétrée par la prolifération de cellules conjonctives, capables d'aboutir à la destruction de la fibre musculaire.

Si l'on part de la périphérie des pustules, l'on voit l'épithélium malpighien s'épaissir, s'enfoncer dans le derme, sous forme de végétations papillomateuses qui augmentent de volume et se réunissent ; les cellules des glandes sébacées font retour au type malpighien, prolifèrent et forment des masses plus ou moins volumineuses.

Toutes ces proliférations épithéliales s'étendent, se réunis-

sent et forment des nappes dont les bourgeonnements profonds pénètrent dans le tissu conjonctif, précédés par une infiltration embryonnaire. Ces nappes épithéliales sont formées par des cellules hypertrophiées qui tendent à devenir de plus en plus volumineuses et claires et qui subissent un processus actif de kératinisation vers la surface, en même temps qu'une désorientation prononcée marquée par une multitude de foyers de transformation kératique pouvant aboutir à de volumineux globes épidermiques, jusque sur la limite même des bourgeonnements les plus profonds.

Un processus de dégénérescence vésiculo-granuleuse ou de distension hydropique finit par atteindre les cellules ; développé surtout au niveau de la couche moyenne de la prolifération malpighienne, il aboutit à la formation de vésicules.

Les proliférations épithéliales qui pénètrent dans le tissu conjonctif, tout au moins les plus anciennes, c'est-à-dire celles du centre de la pustule, ne présentent point de basale, ni de couche bordante de cellules prismatiques d'une façon apparente; ces cellules sont, au contraire, hypertrophiées, atypiques, désorientées et renferment des kariokynèses de direction anormale.

Elles peuvent pénétrer dans les espaces conjonctifs sous forme de tubes de bourgeons ou de traînées, parfois de lobules isolés.

Le tissu conjonctif réduit par la prolifération épithéliale est distendu par la lymphe et renferme d'énormes cellules irrégulières à protoplasma clair, à gros noyaux vésiculeux et qui sont *les grosses cellules conjonctives claveleuses.*

Ces cellules sont plus ou moins isolées ou bien se montrent plus nombreuses autour des capillaires de nouvelle formation; parfois elles forment au voisinage des bourgeons épithéliaux dépourvus de leur basale, des amas qui se distinguent d'autant

plus difficilement de ces derniers qu'elles ne sont séparées d'eux que par de fines travées conjonctives plus ou moins rompues et qui, se tassant les unes contre les autres, ont pris exactement l'aspect de cellules épithéliales dissociées par l'œdème.

Dans la profondeur, au point de progression épithéliale récente, on constate un tissu conjonctif d'aspect embryonnaire à kariokynèses assez nombreuses et parcouru par des vaisseaux dont les lésions d'endopéri artérite sont très accusées.

Le tissu conjonctif renferme encore des mastzellen, des mononucléaires et des lymphocytes en petite quantité.

Nous ne ferons porter l'étude des lésions à un fort grossissement que sur certains points, les plus importants.

Lésions épithéliales. — La prolifération épithéliale est du type malpighien.

La *dégénérescence cornée* vers la surface se marque par la formation et l'élimination de lamelles kératiques suivant un processus identique à celui de l'épithélium pavimenteux. Le spongioplasme des cellules malpighiennes devient plus apparent, condensé, opaque, tandis que le noyau devient vésiculeux, Les filaments d'union s'épaississent, puis s'unissent au protoplasma condensé de la cellule pour former une coque épaisse. Ces cellules s'aplatissent de plus en plus, leur noyau se liquéfie, forme une masse hyperchromatique qui se fragmente en fines granulations ; ces cellules arrivées vers la surface perdent toute trace de noyaux et constituent des squames cornées qui s'éliminent. Les cellules, au lieu de subir un simple processus de kératinisation peuvent subir une transformation hydropique.

Elles s'infiltrent de liquides, prennent une forme utriculaire de plus en plus claire par disparition des filaments de spongioplasma et entourées par une coque épaisse.

Cette kératinisation pathologique va avec une dégénéres-

cence colloïdo-cornée très marquée qui atteint la totalité ou une partie de la cellule ; parfois un groupe de cellules est figé par une dégénérescence colloïdo-cornée brutale. Ces cellules dégénérées, épaisses, opaques, peuvent se liquéfier et constituer des figures pseudo-podiques ramifiées.

Lorsqu'elle est partielle, la dégénérescence peut n'atteindre qu'un prolongement effilé d'une cellule ou bien en même temps une petite partie de protoplasma, ou bien encore une partie très limitée du protoplasma qui donne l'apparence d'une inclusion.

Tous ces phénomènes peuvent également se présenter au niveau des foyers de kératinisation disséminés dans toute l'étendue de la prolifération sous forme de globes épidermiques.

La cellule centrale est très fortement hypertrophiée et le plus souvent claire, elle est entourée par des cellules imbriquées en croissant, les unes distendues et claires, d'autres complètement opaques ou avec une partie centrale vésiculeuse. Le globe peut être centré par des cellules en dégénérescence colloïdo-cornée.

On constate *des inclusions fréquentes* d'une cellule épithéliale dans une autre. Elles se présentent avec les caractères des inclusions cellulaires décrites dans les épithéliomas malpighiens. La cellule incluse peut être très volumineuse et présenter sa couronne de filaments et un protoplasma finement granuleux.

Parfois, le spongio-plasma de la cellule incluse est disposé en gros filaments qui se continuent avec les filaments de passage jusqu'à la paroi rétractée de la cellule-hôte. Cette cellule incluse peut subir une dégénérescence kératique ou kérato-colloïde qui lui donne un aspect concentrique, ou celui d'un petit bloc hyperchromatique isolé de la cellule-hôte

par un espace clair. Cette inclusion dégénérée peut se liquéfier, couler en partie dans les interstices cellulaires voisins et prendre l'apparence d'un corps pseudo-podique.

Les cellules malpighiennes peuvent subir une dégénérescence aqueuse ou vésiculo-granuleuse qui aboutit à leur destruction. Le réseau protoplasmique devient de plus en plus ténu, surtout au centre, il se raréfie par places et l'on a une vacuole qui s'agrandit.

Plusieurs cellules voisines ainsi dégénérées et réduites à leur paroi s'ouvrent les unes dans les autres et constituent une vésicule. Si l'on examine les cellules récemment proliférées, c'est-à-dire celles qui forment les bourgeonnements périphériques et profonds, l'on constate le premier stade lésionnel qui est l'hypertrophie de la cellule épithéliale. Cette hypertrophie porte sur le protoplasma et le noyau, elle devient rapidement considérable et aboutit à la transformation claire.

Nous insistons sur *les lésions des noyaux* qui se marquent dès le début de l'hypertrophie de la cellule et qui ont été interprétées par M. le professeur Bosc comme une *distension vésiculeuse du noyau avec condensation de la chromatine.*

Le noyau augmente de volume, devient globuleux ; sa membrane régulièrement ou inégalement épaissie renferme un réseau chromatique qui s'étire dans une substance claire et réfringente. Les filaments les plus fins de ce réseau finissent par se rompre et bientôt les filaments volumineux étirés à leur tour se séparent, aboutissent à la disparition du réseau et à la condensation de la chromatine en deux ou trois boules renfermant un corps nucléolaire.

Ce dernier disparaît et l'on ne trouve plus qu'une ou deux boules opaques, homogènes, le plus souvent accolées à la membrane.

Parfois, la chromatine dissoute se dispose en bague autour de la membrane nucléaire sur une épaisseur irrégulière, limitant une cavité remplie par une masse homogène, légèrement colorée par les réactifs basiques, due sans doute à une transformation mucoïde de la charpente chromatique du noyau.

Ces lésions se produisent avec une grande rapidité ; elles aboutissent à la disparition de la chromatine ; le noyau transformé en une large vésicule est limité par une membrane de moins en moins apparente qui se plisse et finit par disparaître.

En dehors des lésions épithéliales, il existe au niveau de la pustule cutanée des modifications du tissu conjonctif, intéressantes par elles-mêmes et par les rapports qu'elles présentent avec les prolongements épithéliaux. Les cellules conjonctives du derme et du tissu conjonctif sous-cutané subissent les mêmes réactions générales que les cellules malpighiennes ; elles prolifèrent en effet par kariokynèse et subissent une hypertrophie qui devient colossale avec transformation claire et vacuolisation.

Ces grandes cellules claveleuses sont disséminées dans une trame conjonctive distendue et dissociée par l'œdème ; parfois elles forment des amas qui remplissent ces espaces conjonctifs.

Elles forment un manchon parfois très épais aux vaisseaux dont les cellules endothéliales elles-mêmes peuvent se transformer en grandes cellules claveleuses.

Si l'on recherche l'origine et le développement de ces cellules, l'on constate que, dans les parties les plus denses du tissu conjonctif, les cellules fusiformes qui en tapissent les espaces, prolifèrent, augmentent de volume, présentent des prolongements anastomosés.

A mesure qu'elles s'hypertrophient, ces cellules font une saillie de plus en plus forte dans les espaces conjonctifs et,

lorsque l'œdème distend ce dernier, les cellules devenues énormes se détachent des travées amincies et demeurent adhérentes par de fins prolongements.

Au voisinage des proliférations épithéliales, les grandes cellules conjonctives viennent au contact des cellules épithéliales dont la basale est dissociée.

Au niveau des pustules où la prolifération épithéliale est la plus intense et la plus désorientée, les grandes cellules conjonctives arrivées au maximum de leur hypertrophie et devenues polygonales par compression, peuvent former des amas qui simulent très exactement un lobule épithélial. Cette confusion est dans ce cas d'autant plus facile que ces cellules épithéloïdes peuvent n'être séparées du bourgeonnement épithélial que par des filaments conjonctifs grêles et plus ou moins dissociés.

Les lésions des noyaux de ces grandes cellules conjonctives sont les mêmes que celles que nous avons décrites pour les cellules épithéliales.

Les pustules cutanées de généralisation présentent encore avec plus de pureté les lésions produites par le virus claveleux sur l'épithélium malpighien.

Les plus intéressantes de ces pustules sont celles des commissures labiales et de la langue, qui sont dures, saillantes et présentent au maximum les phénomènes de désorientation cellulaire, avec transformation kératique vers la surface et sous forme de foyers isolés.

Les globes épidermiques peuvent être extrêmement nombreux ; la transformation claire de groupes cellulaires aboutit à la formation de figures d'aspect œdémateux. La prolifération dans la profondeur sous forme de bourgeons et de boyaux anastomosés pénètre dans le derme, précédé par une transformation embryonnaire du tissu conjonctif.

B. — Pustules de la cornée

L'inoculation de claveau à la cornée produit des pustules blanches et saillantes ; mais nous avons pu observer des pustules spontanées volumineuses dont l'étude est plus profitable, étant donnée l'absence de toute infection microbienne.

A l'examen histologique, l'épithélium cornéen s'épaissit rapidement, forme des bourgeons papillomateux qui se réunissent, font saillie vers la surface et pénètrent profondément à travers les lames cornéennes. Cette prolifération épithéliale est formée de cellules hypertrophiées renfermant de nombreux globes épidermiques, des traînées de kératinisation et une transformation de la cornée intime vers la surface.

Dans la profondeur, la prolifération épithéliale s'engage entre les lames épithéliales dans toutes les directions, sous forme de pointes, de prolongements arrondis ou recourbés qui s'anastomosent, s'épaississent et constituent une nappe épithéliale de plus en plus étendue.

Au fur et à mesure que l'envahissement épithélial se produit, le tissu propre de la cornée se vascularise et subit une infiltration embryonnaire.

C. — Tumeur claveleuse sous-cutanée

Les grosses tumeurs claveleuses produites par inoculation sous-cutanée de virus claveleux sont dures, mais se laissent couper facilement. Elles sont formées par un tissu compact, d'aspect lardacé, dont la surface de section peut atteindre 10 centimètres de hauteur.

La partie supérieure qui fait corps avec la peau est la plus dure, de couleur violacée ; au-dessous existe une grande épaisseur d'un tissu brillant, gris violacé ou jaunâtre, traversé de bandes opaques, ce qui donne un aspect myxomateux ou lardacé.

Dans la profondeur, le tissu musculaire, décoloré, forme une couche d'aspect nitrifié et dont la couleur d'abord grisâtre devient gris jaunâtre, puis jaune rougeâtre, jusqu'au moment où le muscle reprend sa couleur.

A l'examen histologique, on trouve à la surface des lésions épithéliales particulièrement intenses sur lesquelles nous ne reviendrons pas.

L'ensemble de la tumeur conjonctive est constitué par des traînées de grandes cellules claveleuses qui se tassent autour des vaisseaux sous forme de manchons épais.

L'intervalle de ces traînées périvasculaires, qui forment la véritable charpente de la tumeur, est constitué par des cellules volumineuses de type muqueux, plus ou moins anastomosées les unes aux autres dans un liquide d'œdème.

L'endothélium des vaisseaux est proliféré et augmenté de volume, et peut former jusqu'à six et sept couches de cellules capables de produire une oblitération presque complète des vaisseaux. Le muscle présente des lésions profondes, caractérisées surtout par le gonflement des fibres musculaires, la disparition de la striation transversale et la rupture des fibrilles dans les espaces œdématiés.

Les cellules conjonctives claveleuses prolifèrent entre les faisceaux et arrivent à remplacer complètement le tissu primitif.

D. — Lésions de l'estomac

Nous n'avons constaté les lésions de la clavelée qu'au niveau de deux poches stomacales : le rumen et la caillette.

1° *Rumen.* — Le rumen est une poche volumineuse qui présente des lésions pustuleuses. Toutes les fois qu'il existe une éruption cutanée, la surface péritonéale apparaît parsemée de taches laiteuses de volume variable, qui, à la surface interne, correspondent à des pustules rondes, formant une saillie aplatie, très dure, et dont la couleur blanc jaunâtre et l'aspect lisse tranchent vivement sur la muqueuse villeuse et jaune-brunâtre.

Ces pustules ont un volume variable, depuis celui d'une lentille jusqu'à celui d'une pièce de 20 et 50 centimes en argent ; elles peuvent se réunir et former de larges plaques dures, surélevées.

Ces pustules ne présentent le plus souvent aucune trace d'inflammation à leur périphérie, de sorte qu'elles ressemblent à la zone de propagation papuleuse de certains cancers de l'estomac.

A la coupe, ces tumeurs sont dures, compactes, jaunâtres, envahissent toute l'épaisseur de la paroi stomacale et font une forte saillie à sa surface.

A l'examen histologique, la lésion débute au niveau de l'épithélium qui, pour le rumen, est de type malpighien. Les cellules épithéliales prolifèrent, déplissent les villosités, forment des bourgeons papillomateux qui s'unissent et constituent une nappe épithéliale à kariokynèses nombreuses et qui présentent les transformations kératiques superficielles et en foyer (sphérules et globes épidermiques), les inclusions cellulaires et les dégénérescences qui caractérisent l'épithélioma

malpighien. Les lésions sont encore plus nettes ici qu'au niveau de la peau.

Fig. 2

Pustule du rumen. — *a, a*, grandes cellules claires englobées dans la prolifération cornée de la surface; *ge, ge*, globes épidermiques composés; *glo, glo, glo*, globes épidermiques.

Les bourgeonnements qui pénètrent le chorion ne présentent plus de couche basale et ils envoient des pointes ou des lobules épithéliaux dans une zone conjonctive embryonnaire qui pénètre la couche musculaire.

A un fort grossissement, on note en particulier de larges bandes de cellules en transformation kératique, gravement anastomosées et criblées de globes épidermiques en kératinisation rapide et qui limitent des espaces formés d'énormes cellules claires, désorientées autour des globes épidermiques de grand volume, à cellules hydropiques.

La dégénérescence colloïde cornée est bien plus intense que dans la pustule cutanée; elle forme de nombreuses coulées d'aspect pseudopodique.

En dehors de sa transformation vésiculeuse avec condensation de la chromatine, le noyau peut présenter une dégénérescence colloïde avec éclatement en boules irrégulières et en fines granulations dans le protoplasma clair de la cellule.

2° *Caillette.* — Ses lésions sont moins fréquentes que celles du rumen, mais sont fréquentes au cours des clavelées généralisées graves, elles siègent surtout dans la région pylorique.

Il est nécessaire pour bien les observer de faire l'autopsie dès que l'animal vient de mourir, elles apparaissent d'autant plus nettement que l'on sacrifie l'animal quelques heures avant la mort.

La surface de la poche apparaît congestionnée avec parfois des sigillations sanguines au sommet des plis ; les lésions caractéristiques sont constituées par des pustules rondes, saillantes, légèrement aplaties, dures, de couleur blanc grisâtre.

Elles sont du volume d'une tête d'épingle à un gros grain de chènevis et à une grosse pustule de variole humaine, et la ressemblance avec celle-ci est d'autant plus grande qu'elles sont souvent ombiliquées.

Cette éruption peut comprendre jusqu'à quarante pustules disséminées ou réunies en petits placards, parfois il faut chercher attentivement pour trouver quelques pustules de petite taille.

Dans les formes très graves, le point d'ombilication s'élargit et il se produit une ulcération.

Lorsque plusieurs pustules sont devenues confluentes, l'ulcération gagne en surface et en profondeur et constitue un ulcère à bords polycycliques durs et taillés à pic et à fond détergé. Chez les animaux qui ont guéri, l'autopsie tardive, faite jusqu'à quatre mois après l'inoculation, nous a montré la persistance de ces ulcérations.

A l'examen histologique, les pustules jeunes sont constituées par une dilatation kystique des tubes glandulaires

superficiels et par une prolifération des tubes glandulaires profonds, capables de quadrupler l'épaisseur ordinaire de la muqueuse. Les cellules hypertrophiées forment des culs-de-sac ou présentent des couches multiples avec des kariokynèses extrêmement abondantes. (On peut en compter cinq à six pour un seul tube glandulaire.)

Il s'agit là d'une prolifération adénomateuse véritable en rapport avec un chorion infiltré de cellules rondes.

Les pustules les plus volumineuses sont formées par une prolifération adénomateuse épaisse et constituée par des tubes et des formations acineuses tassées les unes contre les autres, renfermant plusieurs rangées de cellules qui remplissent complètement la cavité ou laissent une petite lumière excentrique.

A la périphérie, les épithéliums donnent des bourgeons qui se divisent et donnent naissance à de nouvelles formations glandulaires. Dans la profondeur, on constate que les proliférations épithéliales s'enfoncent dans un tissu embryonnaire parcouru par des travées conjonctives verticales qui s'effilent par en haut et vont rejoindre par en bas le tissu conjonctif lamelleux.

C'est ce dernier qui subit la transformation embryonnaire à mesure que la transformation adénomateuse fait des progrès.

C'est la partie la plus profonde de la prolifération épithéliale qui offre l'intérêt le plus grand. En effet, à mesure que l'on va plus profondément, le tissu adénomateux se dispose en lobules, formés par des tubes et des acini à couches multiples, puis par des masses de cellules épithéliales atypiques, les unes volumineuses et claires, les autres déformées et sombres.

Dans les parties les plus profondes, les amas épithéliaux apparaissent moulés sur les espaces conjonctifs distendus et

communiquent avec des traînées ou des amas plus petits développés dans les espaces voisins.

Ces proliférations reproduisent le type de l'adéno-carcinome.

E. — Lésions du poumon

Les lésions *macroscopiques* peuvent se présenter sous quatre formes :

1° La *forme pustuleuse*, la plus fréquente, caractérisée par des pustules arrondies, du volume d'une tête d'épingle à une pièce de un franc, faisant sous la plèvre une saillie aplatie, d'un gris transparent au centre, rouge violacé à la périphérie, dures, bien limitées, et séparées par un parenchyme sain ou emphysémateux. Elles sont discrètes, abondantes, parfois corymbiformes ou confluentes et réunies en placards.

A la coupe, les pustules de la surface s'enfoncent dans le poumon pour former un nodule arrondi, bien limité, comme un grain de chènevis à un pois et à une noisette, gris rosé, compact, brillant et friable.

L'épaisseur du poumon renferme des nodules semblables et elle peut en être farcie au point que l'organe donne à la palpation l'impression d'un sac de pois.

Ces nodules sont développés autour des petites ramifications bronchiques.

2° La *forme en traînées* ; les lésions, au lieu de former des nodules arrondis se disposent à la surface et dans l'épaisseur en traînées irrégulières, renflées, en zigzags, anastomosées, développées autour de petites ramifications bronchiques, et donnent au palper l'impression de cordons durs.

3° La *forme granulique* est due à la présence de petites granulations grises et dures dans un tissu pulmonaire, d'une résistance pâteuse spéciale, comme celle de la guimauve.

4° La forme en *îlots anastomosés* ou en masses pseudo-lobaires est constituée par des placards rouge sombre, gris translucide au centre, denses, en carte de géographie ; en s'unissant, ils peuvent former une masse lobaire, lourde, résistante, de couleur violet grisâtre, qui à la coupe ne présente pas trace de suppuration, mais apparaît formée par un tissu compact, friable et brillant.

Examen histologique. — Toutes ces formes présentent des lésions de même ordre, variables dans leur intensité.

La *pustule pulmonaire* est la lésion type, nettement limitée, qui débutant au niveau de l'épithélium bronchique s'étend à l'épithélium alvéolaire et au tissu conjonctif péri-bronchique, péri-alvéolaire, et aux vaisseaux.

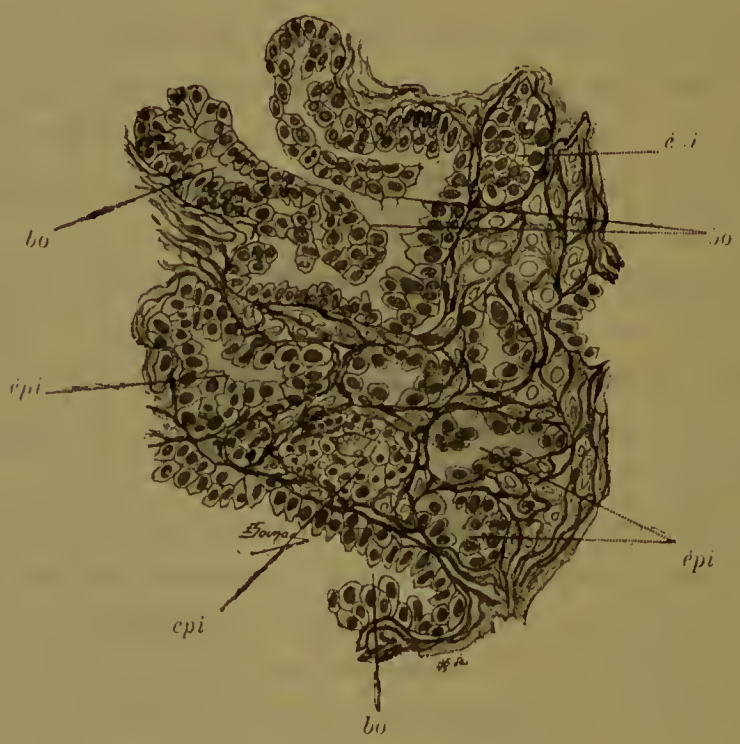


Fig. 3

Adéno-épithéliome du poumon. — *bo*, formations épithéliales formées aux dépens des bronchioles ; *épi*, *épi*, néo-formations épithéliales d'origine broncho-alvéolaire.

a) Sur une *coupe de pustule ordinaire*, les bronches sus-lobulaires sont dilatées par d'énormes bourgeons formés de 15 à 20 rangées de cellules qui distendent la basale régulièrement ou sous forme de bourgeonnements périphériques et remplissent la lumière au point de la faire disparaître.

Au niveau des petites bronches, cette prolifération aboutit à l'oblitération totale de la lumière bronchique.

Les cellules proliférées ont perdu les caractères de l'épithélium normal : elles sont polygonales, en raquette, ovalaires, pyriformes, fortement hypertrophiées, à protoplasma clair et à gros noyau vésiculeux dont la chromatine est condensée en boules périphériques, et elles sont de temps en temps incluses les unes dans les autres.

Elles subissent une dégénérescence vésiculeuse intense et une transformation colloïdale avec boules safranophiles. Leur protoplasma renferme des inclusions spéciales identiques à celles des cellules malpighiennes.

Dans l'intervalle des bourgeons, on rencontre quelques rares polynucléés.

Ces proliférations atypiques tirent bien leur origine de l'épithélium bronchique, car, à la périphérie de la pustule, on assiste à la division kariokinétique des cellules cylindriques normales, à leur hypertrophie et, à mesure que les couches deviennent plus épaisses, à leur transformation atypique.

Le tissu conjonctif péri-bronchique constitue une zone épaissie, à trame mince, formée par les prolongements de petites cellules polygonales ou arrondies, et dont les mailles distendues renferment de grandes cellules claveleuses et des mononuclées. Cette prolifération envahit les espaces interalvéolaires dont les capillaires présentent des cellules endothéliales énormes.

Les alvéoles voisins des bronches et par suite en contact

avec ce tissu péribronchique modifié sont le siège d'une prolifération kariokinétique de leur épithélium qui s'hypertrophie, diminue leur lumière et peut se multiplier au point de remplir l'alvéole très distendu de cellules atypiques, les unes sombres et très colorées, irrégulières, les autres volumineuses et claires.

L'on suit très facilement toutes les phases de ce processus depuis la division de la cellule épithéliale alvéolaire normale. Les gros vaisseaux présentent une prolifération et une hypertrophie prononcée de leurs cellules endothéliales et une zone d'infiltration péri-vasculaire très étendue.

La pustule claveleuse jeune est donc caractérisée par une prolifération de l'épithélium bronchique et alvéolaire de même ordre que l'épithélioma, sauf que les basales sont conservées, et par une prolifération conjonctive péri-bronchique à grandes cellules avec endopérivascularité intense approchant de l'oblitération.

b) Dans *les pustules très volumineuses*, les ramifications bronchiques cartilagineuses forment des cavités très dilatées, remplies d'énormes bourgeons qui se replient, se confondent, se réunissent en larges nappes dont la périphérie pénètre, sous la forme de culs-de-sac volumineux, de boyaux, de tubes dichotomisés, dans le tissu péribronchique en transformation embryonnaire.

On peut suivre les divisions bronchiques sous forme de gros boyaux et de diverticules pleins de cellules atypiques, jusqu'à leurs dernières ramifications dont la prolifération épithéliale désordonnée entre en communication directe avec celle des alvéoles.

Les alvéoles en multiplication constituent de petites cavités arrondies ou polygonales par compression réciproque, séparées par une paroi de cellules fusiformes très colorées et à gros noyau.

Elles sont tapissées par de grosses cellules claires, réfringentes qui ne laissent qu'une petite lumière, de sorte que l'alvéole ressemble à une coupe d'acinus glandulaire, ou bien elles le remplissent complètement.

A la périphérie, on assiste aux phases de la prolifération alvéolaire : les cellules périphériques des alvéoles transformés, donnent naissance à un bourgeon de deux à trois cellules d'abord colorées et petites, qui se sépare ; ces cellules s'hypertrophient, deviennent claires et constituent un nouvel alvéole.

Ces lésions sont absolument caractéristiques et constituent un *œdème alvéolaire du poumon* avec prolifération bronchique voisine de l'épithélioma.

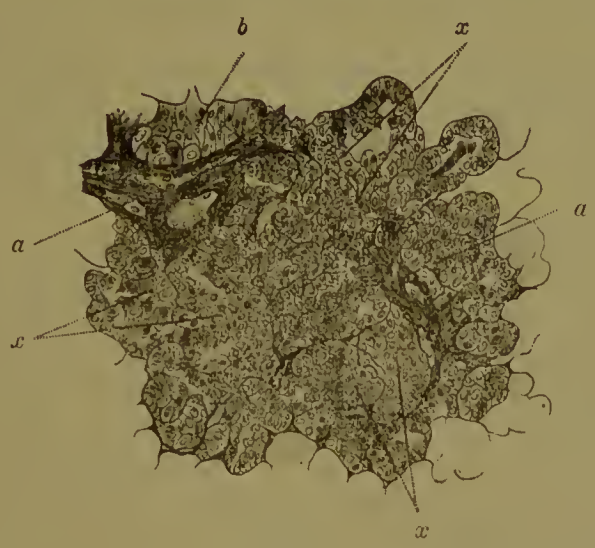


Fig. 4

Épithéliome du poumon. — *a*, *a*, reste des travées conjonctives pénétrées par la prolifération épithéliale ; *b*, *b*, prolifération de grandes cellules d'origine bronchique ; *x*, *x*, volumineuse prolifération épithéliale de type nettement épithéliomateux.

c) Dans les grands îlots claveleux et surtout au niveau des lésions pseudo-lobaires, on trouve, en même temps que de

vastes transformations adénomateuses alvéolaires du poumon des lésions *d'adénome bronchique, d'épithélioma bronchique et broncho-alvéolaire vrai.*

La prolifération épithéliale des grosses bronches peut devenir papillomateuse et enfoncer dans le tissu péri-bronchique de volumineux culs-de-sac qui, à leur tour, prolifèrent, bourgeonnent et donnent naissance à des cavités tapissées de plusieurs rangées de cellules atypiques, papilleuses, qui se rapprochent, rompent la couche musculaire et constituent un *adénome bronchique papilleux typique.*

La prolifération épithéliale des grosses bronches peut faire disparaître le chorion bronchique et se développer directement dans un tissu embryonnaire à petites cellules rondes sous forme de traînées de tubes ou de boules de cellules atypiques qui constituent un véritable *épithélioma bronchique.*

Au niveau de chacune des petites bronches intra-lobulaires existent des lésions qui forment, sur une même coupe, des foyers très nombreux parfois confondus sur leurs bords, d'épithélioma broncho-alvéolaire.

Au centre d'une nappe d'adénome alvéolaire on constate des formations tubulées ou aciniformes, irrégulières, parfois légèrement papilleuses, dépourvues de basale, à peine séparées les unes des autres par une trame très lâche de petites cellules conjonctives anguleuses à longs prolongements.

Elles sont constituées par une ou plusieurs rangées de cellules colorées à division kariokinétique, dont le bourgeonnement envahit les cavités adénomateuses alvéolaires voisines et leur fait subir une transformation épithéliomateuse. (Voir F.-J. Bosc : C. R. *Soc. de Biol.*, 1er février et 2 mai 1902. — *Cent. f. Backt.*, 1903, septembre-octobre).

F. — Lésions du foie

Dans les clavelées graves, le foie, toujours lésé, présente des lésions pustuleuses et des lésions diffuses d'ordre toxique : l'organe légèrement augmenté de volume a une couleur violacée, avec des placards décolorés, marron ou jaunâtres, et une éruption de petites taches rondes, blanches, du volume d'une petite tête d'épingle à une lentille ; les petites à peine saillantes, les plus grosses en saillie nette et dure à la palpation.

A la coupe, ces pustules sous-capsulaires forment de véritables petits nodules qui s'enfoncent dans le parenchyme friable, onctueux, tandis que d'autres sont disséminées dans son épaisseur.

Nous avons observé des pustules claveleuses du volume d'un grain de chènevis et même d'un tout petit pois, blanches, très dures, bien limitées.

Dans le cas d'hyperinfection, le foie mollasse est décoloré, présente de larges espaces d'une couleur jaune clair, légèrement surélevés, qui peuvent comprendre un tiers ou la moitié d'un lobe dont la limite est formée par une ligne très nette qui s'étend en englobant des placards plus petits arrondis ou irrégulièrement arrondis.

A la coupe, ces masses jeunes s'enfoncent dans la profondeur, toujours nettement limitée, de sorte qu'elles affectent une ressemblance cependant éloignée avec les cancers en amande du foie.

Ces lésions ont des caractères histologiques très complexes. Grâce à un vaste matériel d'étude, nous avons pu nous livrer à des recherches approfondies.

1° Lésions épithéliales. — a). Adénome des canaux

biliaires. — L'épithélium des canaux biliaires des grands espaces porte subit une prolifération papilleuse qui dilate leur cavité, puis donne naissance dans le tissu conjonctif voisin, en transformation embryonnaire, à des bourgeons et à des culs-de-sac qui prolifèrent à leur tour, forment des cavités papilleuses qui se distendent et se touchent de façon à constituer un *adénome papilleux ou dendritique des plus nets.* Les cellules proliférées sont hypertrophiées et déformées, cylindroïdes, arrondies, polygonales, sombres, demi-claires, en croissant ou bien volumineuses et en transformation claire ; les karyokinèses sont abondantes et désorientées.

b) Adéno-hypertrophie péri-portale avec dégénérescence graisseuse et pigmentaire sus-hépatique. — Cette lésion histologique correspond à ces volumineuses masses jaune clair en amande qui constituent une des principales modifications microscopiques du foie. A un faible grossissement chaque lobule présente un double processus, l'un sus-hépatique de dégénérescence graisseuse et de nécrose pigmentaire, l'autre péri-portal, constitué par de larges espaces de volumineuses cellules hépatiques et de tubes d'adénome, de façon à reproduire l'aspect d'un foie interverti.

Les formations adénomateuses typiques sont situées au voisinage de la veine porte dans un tissu conjonctif embryonnaire, elles rayonnent tout autour et se continuent avec d'énormes cellules qui n'ont pas de disposition trabéculaire, mais paraissent disposées en paviment et qui, pénétrant la zône graisseuse sus-hépatique, se réunissent parfois aux proliférations péri-portales voisines.

A un fort grossissement les tubes adénomateux qui touchent la veine porte forment des cavités arrondies ou sinueuses, parfois bourgeonnantes, dilatées et bordées de plusieurs couches de cellules demi-claires, cubiques ou polygonales,

colorées en rose vif par l'éosine, en un rose violacé spécial par la safranine, picro-indigo-carmin et qui reposent sur une basale.

Ces tubes formés aux dépens des canaux biliaires normaux se reproduisent par bourgeonnement périphérique et donnent naissance à des formations acineuses ou tubulées qui s'étranglent, se dichotomisent et renferment de nombreuses figures de mitose désorientées.

Dans les tubes adénomateux les plus éloignés de la veine porte et qui entrent en contact avec l'amas des grands éléments pavimenteux, les cellules augmentent de volume et sont les unes très colorées, les autres claires, et les plus périphériques subissent une hypertrophie colossale et prolifèrent en volumineux bourgeons, aux centres desquels apparaît une petite fente qui s'agrandit en cavité et se continue avec la lumière du tube adénomateux primitif. Il se forme ainsi de volumineuses formations tubulées à énormes cellules claires mélangées de grandes cellules colorées. Ces tubes donnent à leur tour des proliférations de cellules colossales disposées en larges amas d'abord confus, puis qui dessinent lentement des formations alvéolaires ou tubulées très discrètes et d'autant plus difficiles à discerner que l'on se rapproche de la veine sus-hépatique.

Cette prolifération *adéno-hypertrophique* doit être considérée comme en grande partie d'origine biliaire, mais elle provient aussi pour une part de cellules hépatiques. On peut voir, en effet, un tube adénomateux périportal à petites cellules entrer en contact avec un groupe de cellules hépatiques qui s'hypertrophient, deviennent claires et peuvent, par leur prolifération, constituer un tube nouveau à cellules colossales.

Certaines des grandes cellules foncées mélangées aux cel-

lules claires présentent des pointes multiples qui s'insèrent entre ces dernières cellules et paraissent diriger leur orientation vers la disposition tubulée ; elles sont de nature conjonctive et nous ont paru dépendre des cellules fixes péri-portales proliférées ou de l'endothélium des pointes circulaires de nouvelle formation.

Il s'agit donc, en somme, d'une prolifération adénomateuse biliaire qui s'étale et qui rejoint une large nappe de cellules colossales d'origine à la fois biliaire et trabéculaire, qui progressent dans les espaces péri-sus-hépatiques dégénérés et s'orientent lentement au contact des adénomes biliaires pour former une sorte d'adénome diffus.

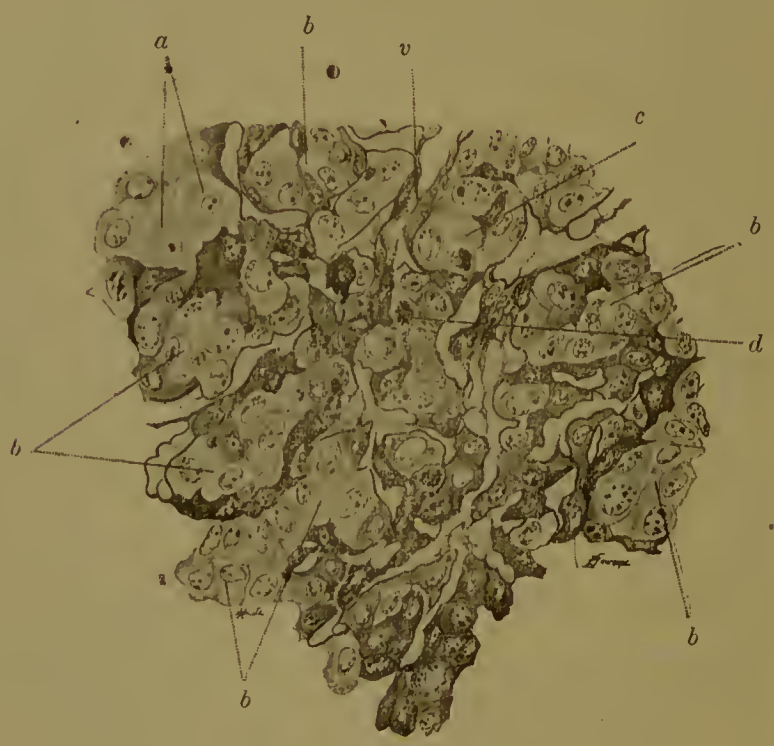


Fig. 5

Pustule du foie (*adénoépithéliome trabéculaire*). — *a*, *a*, grandes cellules en hypertrophie claire ; *b*, *b*, *b*, formations adénomateuses alvéolaires, aux dépens des cellules hépatiques ; *c*, formation adénomateuse avec figure de karyokinèse ; *d*, cellules du foie en mitose ; *v*, vaisseau à endothélium hypertrophié.

c) *Adeno-épithéliome et épithéliome trabéculaire.* — C'est l'examen des plus grands nodules limités qui nous a permis de constater ces lésions (voir F. J. Bosc. C. R. *Soc. Biol.*, 8 mars 1902). Au voisinage des foyers d'adénome papilleux des canaux biliaires, les lobules hépatiques sont dissociés par quelques travées conjonctives épaisses, qui se divisent en une trame fine distendue par des amas d'énormes cellules claires, mélangées de cellules plus ou moins foncées et irrégulières, les uns pleins, les autres pourvus d'une lumière excentrique.

A la périphérie, ces amas cellulaires atypiques pénètrent irrégulièrement un tissu conjonctif embryonnaire, et c'est la persistance des fragments de trabécules disséminés en divers points qui permet de reconnaître un lobule hépatique transformé.

A un fort grossissement, les amas périphériques forment de véritables alvéoles dont les cellules qui pénétrent directement les espaces conjonctifs sont volumineuses, et montrent une petite lumière excentrique.

Mais, dans le reste de la masse, assemblées en véritables lobules pleins, et en karyokinèses nombreuses les cellules atypiques sont extrêmement atypiques, les unes sombres, déformées, polygonales, anguleuses, prismatiques, les autres claires et colossales. Ces lobules augmentent de volume et ne sont plus séparés que par de fins prolongements de cellules étoilées.

Ces figures constituent des proliférations désordonnées, atypiques et envahissantes, qui dépassent l'adénome et doivent être considérées histologiquement comme épithéliomateuses.

Elles proviennent nettement des cellules hépathiques trabéculaires, car, dans les points où il reste des fragments de tra-

bécules, on note des cellules hépatiques en karyokinèse, on suit leur division, leur hypertrophie et leur transformation en grandes cellules claires et foncées qui se désorientent et forment les amas atypiques que nous avons décrits.

d) *Disposition en paviment.* — Dans cette lésion curieuse et assez fréquente, la disposition trabéculaire disparaît et est remplacée par une vaste nappe de cellules augmentées de volume, claires, à bords foncés, de forme irrégulière et placées en pavés les uns à côté des autres des cellules fusiformes ou étoilées qui s'intercalent de distance en distance et parfois deviennent vésiculeuses et constituent des espaces autour desquels s'orientent les cellules.

2° *Lésions conjonctives.* — Ces lésions assez rares peuvent être étendues. Elles débutent à la périphérie des veines sus-hépatiques ou portales par une infiltration de petites cellules allongées ou anguleuses anastomosées par de fins prolongements, lesquels viennent s'attacher à des capil laires de nouvelle formation très nombreux et dont l'en dothélium est hypertrophié et proliféré.

Cette prolifération conjonctive pénètre les lobules voisins, es fait disparaître et les remplace par une large nappe de cellules tassées, à protoplasma clair, à volumineux noyau de chromatine et dont on aperçoit à peine les prolongements anastomosés. Des capillaires qui s'incurvent paraissent diviser ces nappes en amas cellulaires arrondis, qui sont réunis en amas plus vastes par des vaisseaux plus volumineux et par leur ramification. Ces vaisseaux et les capillaires présentent un processus de périvascularite prononcé et une prolifération des cellules endothéliales qui s'hypertrophient et obstruent leur lumière.

Ces nodules d'inflammation interstitielle ont la plus grande

ressemblance avec les néoformations conjonctives de nature syphilitique.

G. — Lésions du rein

Les reins sont ordinairement congestionnés et plus friables que dans la normale.

La lésion caractéristique est constituée par un semis de petits nodules blanc nacré, du volume d'une petite tête d'épingle à une lentille, ils sont saillants sous la capsule et sensibles au doigt comme de petits nodules indurés ; regardés à jour frisant, ils présentent un centre acuminé.

A la coupe, ces petites pustules pénètrent dans le tissu rénal et on en trouve de disséminées dans l'épaisseur de l'organe. Elles peuvent parfois se réunir en traînées ou en amas ordinairement peu étendus.

On ne trouve ces lésions que dans les clavelées graves, à généralisation intense.

Examen microscopique. — Lorsqu'on examine les petits nodules ordinaires, la lésion apparaît comme de nature conjonctive. Elle se présente sous forme d'infiltration embryonnaire qui débute autour des vaisseaux, augmente d'étendue, écarte les tubes rénaux les uns des autres. Ces tubes finissent par s'atrophier, grâce à la compression exercée par la prolifération conjonctive et leurs cellules épithéliales subissent une dégénérescence granulo-graisseuse.

Il se forme ainsi des amas étendus qui présentent au premier abord l'aspect d'un granulome diffus.

Si on étudie les pustules les plus volumineuses, on constate l'apparition, dans l'épaisseur de la prolifération conjonctive, de tubes épithéliaux moins apparents que les tubes normaux du rein à cause de leur constitution par d'énormes

cellules claires et la disparition presque totale de la basale.

Les cellules des tubes néoformés prolifèrent, donnent naissance à des bourgeonnements périphériques; ceux-ci constituent de nouveaux tubes qui s'élargissent, se contournent et arrivent au contact les uns des autres.

Ils prennent une place de plus en plus grande dans le nodule conjonctif, constituant un véritable adénome à cellules claires.

H. — Lésions de la mamelle

Les lésions de la mamelle sont particulièrement intéressantes : elles démontrent que le virus claveleux est susceptible de donner naissance à un épithélioma de la mamelle que rien ne différencie des cancers du sein chez la femme. Depuis les premières publications de M. le professeur Bosc (épithélioma et carcinome claveleux de la mamelle. C. R. *Soc. de Biol.*, 8 nov. 1902), et les descriptions de ces lésions que notre maître a données, avec figures à l'appui, dans le *Centr. f. Bakteriologie*, des préparations encore plus typiques, s'il est possible, sont venues nous montrer que la différenciation entre le cancer claveleux de la mamelle chez la brebis et le cancer du sein chez la femme est impossible. Nous avons vu en effet des anatomo-pathologistes consommés, auxquels M. le professeur Bosc montrait des préparations de cet ordre, faire aussitôt le diagnostic de cancer de la mamelle et le maintenir après un examen approfondi, alors même que la nature claveleuse leur était indiquée.

Voici un résumé de ces lésions :

Au cours de la clavelée généralisée, la mamelle peut présenter des lésions caractérisées histologiquement par de l'adénome papillaire.

Par injection de virus claveleux dans la mamelle et dans le tissu périmammaire nous avons déterminé la formation de véritables tumeurs volumineuses de la glande mammaire.

Au début de ces tumeurs, il existe une hypertrophie diffuse de la glande et l'examen histologique montre qu'il s'agit d'un adénome acineux envahissant caractéristique.

Les tumeurs mammaires complètement développées peuvent atteindre le volume d'un gros œuf de poule; bosselées, dures, adhérentes à la peau, elles présentent une surface de section ferme, parcourue de travées conjonctives grisâtres, qui limitent des lobules et des alvéoles blanchâtres ou blanc jaunâtre donnant, au centre, des comédons, envahissant le tissu cellulo-adipeux périphérique. L'aspect est celui de certains épithéliomas à marche rapide de la mamelle, chez la femme.

Fig. 6

Adénome papilleux de la mamelle. — *a, a,* axe conjonctif des proliférations papilleuses bien développées; *b, b,* tissu conjonctif interacineux de plus en plus aminci et finissant par se rompre; *c, c,* acini de nouvelle formation.

A l'examen histologique, on peut suivre toutes les phases depuis l'adénome formé aux dépens des acini glandulaires (figure 6), jusqu'à l'épithélioma typique et au carcinome. Les cellules épithéliales acineuses prolifèrent sur plusieurs couches de même que celles des canaux excréteurs ; elles donnent naissance à des bourgeons pleins qui donneront naissance à de nouveaux acini. Si l'on suit la prolifération cellulaire on voit que ces tubes d'adénome acineux se remplissent de cellules de plus en plus atypiques, se distendent et constituent des tubes ou des amas volumineux bourrés de cellules extrêmement atypiques, avec parfois une lumière due à la dégénérescence des cellules centrales, les cellules périphériques reposant directement sur le tissu conjonctif et bourgeonnant dans ses interstices. Il s'agit là d'un *épithélioma glaudulaire typique*. Mais les cellules bordantes peuvent présenter une prolifération karyokinétique très active qui forme des boyaux épithéliaux ; ceux-ci pénètrent les espaces conjonctifs voisins, puis vont former dans un tissu conjonctif embryonnaire des colonies qui donnent naissance à des traînées, à des amas et à des lobules épithéliaux. Ainsi se constitue l'épithéliome atypique ou carcinome claveleux.

I. — Lésions du système nerveux central

La clavelée produit des lésions marquées du système nerveux central, cerveau, bulbe et moelle, qui ont une grande analogie, ainsi que M. Bosc l'a montré (C. R. *Soc. de Biol.* 1903), avec les lésions de la rage, autre maladie bryocytique, qui atteint principalement le système nerveux, et aussi de la syphilis.

Il est intéressant de montrer que les symptômes claveleux

d'origine cérébro-médullaires qui surviennent vers la fin de la maladie, se rapprochent également par certains côtés de ceux de la rage : parésie du train postérieur, titubation, tremblement, résolution avec opisthotonos.

Lésions. — Méninges congestionnées ; teinte hortensia de la substance nerveuse avec piqueté hémorragique. Au *microscope*, lésions de même ordre au niveau de l'écorce, de la corne d'Ammon, du bulbe. A un *faible grossissement*, dissémination de nodules embryonnaires centrés par un vaisseau (nodules vasculaires) ; infiltration de tout le tissu interstitiel par de grandes cellules étoilées et de petites cellules rondes accumulées surtout autour des cellules nerveuses profondément lésées ; amas plus rares de grandes cellules chevelues anastomosées (nodules névrogliques) ; — A un *fort grossissement* :

1° *Cellules nerveuses* ; d'abord hypertrophie avec tuméfaction des prolongements, noyau distendu avec nucléole volumineux et réseau chromatique partiellement raréfié. Cette hypertrophie œdémateuse augmente ; il se produit une *chromatolyse* périphérique, parfois périnucléaire ou disséminée, puis une *plasmatolyse* rapide aboutissant à la formation de vacuoles, à l'effritement et l'érosion des bords cellulaires. A un stade avancé, le noyau, qui paraît sortir de la cellule, est vésiculeux, clair, et sa chromatine dissoute forme quelques amas étoilés, puis des boules accolées à la membrane ; le nucléole puis les boules disparaissent, la membrane se plisse et s'efface. La *dégénérescence vitreuse de la cellule avec homogénéisation du noyau* est fréquente : la cellule forme un bloc unique ou se fragmente, sans prolongements ; le noyau ovalaire devient uniforme avec quelques boules de chromatine et un nucléole flou ; ceux-ci et la membrane dis-

paraissent et le noyau forme une masse homogène qui se ratatine et s'atrophie.

2° *Tissu interstitiel.* — a) La réaction conjonctive est plus marquée au voisinage des cellules nerveuses : des cellules névrogliques hypertrophiées, à gros noyau multinucléolé et à longs prolongements intriqués (cellules araignées), font saillie, puis pénètrent dans l'espace péricellulaire entourant les prolongements protoplasmiques et le corps de la cellule nerveuse. Leur prolifération non karyokinétique est active ; l'on observe souvent deux petites cellules ramifiées en voie de séparation. En outre, de nombreuses cellules d'aspect embryonnaire, d'origine névroglique et non leucocytaire, pénètrent dans les encoches des cellules nerveuses et dans leur protoplasma. Nous avons noté l'existence de cellules allongées bordant les espaces péricellulaires, véritables *cellules endothéliales*, identiques à celles qui bordent les espaces péricellulaires du ganglion cervical. L'accumulation de ces éléments est rarement assez intense autour de la cellule nerveuse pour former un nodule compact (*nodule péricellulaire.*

b) Le tissu conjonctif *intermédiaire* aux cellules nerveuses est infiltré de cellules névrogliques hypertrophiées et chevelues et de cellules embryonnaires. Il existe des nodules indépendants des vaisseaux ou développés *excentriquement à un petit capillaire* et formés de grandes cellules névrogliques anastomosées, avec accumulation de noyaux simulant des cellules épithélioïdes (*nodules névrogliques*).

c) *Les nodules vasculaires* sont les plus nombreux et les plus volumineux: ils sont formés par les cellules endothéliales proliférées, mélangées de lymphocytes, de cellules ovalaires, de cellules volumineuses à noyau riche en chromatine, de

plasmazellen, de rares polynucléaires. Ces éléments forment un manchon d'autant plus épais qu'ils envahissent, jusqu'à la remplir, la gaîne lymphatique dont l'endothélium est également proliféré, tandis que l'endovascularité rétrécit la lumière du vaisseau et favorise les thromboses.

Ces lésions très nettes chez les animaux morts après le quinzième jour d'une clavelée généralisée sont effacées quand on sacrifie l'animal. Elles apparaissent toutes comme concomitantes et sont de même ordre que celles de la pustule claveleuse cutanée (C. R. *Soc. biol.*, mai 1903). Les cellules névrogliques et endothéliales en prolifération diffuse ou nodulaire constituent un système de défense ; elles ne sont pas des neurophages, mais des *parasitophages* qui se portent surtout vers la cellule nerveuse parce que le parasite paraît y être contenu. Les cellules conjonctives jouent ici le même rôle que dans la pustule cutanée, mais tandis que dans celle-ci le rôle essentiel est joué par la cellule épithéliale proliférée, dans le cerveau il est joué par la cellule conjonctive, la cellule nerveuse étant un « élément perpétuel » qui ne se régénère pas.

Cette étude montre *que les lésions du système nerveux central dans la clavelée sont étroitement juxtaposables à celle de la rage.* D'autre part, l'origine névroglique encore plus évidente de l'infiltration nodulaire ou diffuse, l'hypertrophie et la disposition en amas épithélioïdes des cellules névrogliques, les lésions intenses d'endopérivascularite permettent de rapprocher non moins étroitement les lésions de la clavelée de celles du système nerveux central dans la *syphilis*; nos recherches antérieures (*Soc. biol.*, juin 1903) avaient déjà montré la ressemblance des lésions au niveau de la pustule initiale. En outre, Gœbel (*An. Inst. Pasteur*, déc. 1902) a montré l'identité des lésions *des ganglions cervicaux*

dans la syphilis et dans la rage ; nos recherches actuelles nous montrent *des lésions de même ordre dans les ganglions cervicaux d'agneaux morts de clavelée. L'allure spéciale et l'analogie des réactions histologiques dans la clavelée, la rage et la syphilis ne sont certainement pas des faits de hasard ; elles doivent correspondre à une analogie dans la nature et le mode d'action des virus claveleux, rabique et syphilitique.*

J. — Lésions du tissu conjonctif et des vaisseaux

La pustule claveleuse est formée non seulement par la prolifération épithéliale, mais aussi par une prolifération intense des cellules fixes du tissu conjonctif dermique et des cellules endothéliales et périthéliales des vaisseaux.

Les cellules des espaces lymphatiques prolifèrent, s'hypertrophient, remplissent ces espaces autour des vaisseaux et forment des nodules qui augmentent de volume, se réunissent et constituent une large nappe de grosses cellules claires réunies par leurs prolongements dans un liquide d'œdème, entre elles et aux vaisseaux. Ceux-ci sont entourés d'un manchon épais de cellules hypertrophiées, et leur endothélium fait une forte saillie dans la lumière.

L'hypertrophie des cellules peut devenir colossale; le protoplasma subit une dégénérescence aqueuse et la cellule s'arrondit, se gonfle, devient utriculaire et finit par se désagréger. Le noyau subit les mêmes lésions que celui des cellules épithéliales. Cette lésion est encore plus apparente au niveau des proliférations épithéliales des organes qu'au niveau de la pustule cutanée, elle constitue une zone de prolifération conjonctive néovasculaire qui précède la prolifération épithéliale

et parfois forme des placards étendus qui ont une grande ressemblance avec les néoformations syphilitiques.

Au niveau des artères, il se fait un processus d'endopériartérite des plus prononcées allant parfois jusqu'à une quasi-oblitération.

K. — Lésions des séreuses

Les séreuses sont atteintes dans les clavelées intenses, mais leurs lésions sont en général peu prononcées. Elles se traduisent par un léger exsudat visqueux et par un état de congestion d'intensité très variable.

Dans les clavelées très virulentes, à généralisation confluente, nous avons trouvé à plusieurs reprises des pustules blanches, dures, saillantes, disséminées sur le péricarde et le péritoine.

A la suite d'inoculation intra-péritonéale, ces lésions peuvent être plus graves, se marquer par une teinte violacée de la séreuse, par la présence d'un liquide visqueux plus abondant qui agglutine les organes et par des pustules disséminées sur la surface péritonéale.

Nous avons observé de grosses lésions du grand épiploon qui, rétracté en un volumineux paquet dur et bosselé, présentait à la coupe des nodules claveleux gris violacé, de volume considérable.

Sur le péritoine pariétal et viscéral on peut encore trouver des pustules blanchâtres, très dures, saillantes, assez résistantes au couteau et présentant une surface de coupe compacte.

A l'examen histologique, on constate que ces pustules sont formées par des vaisseaux conjonctifs qui limitent des amas de grandes cellules claveleuses, disposées principalement autour des vaisseaux dont l'endothélium est hypertrophié.

On retrouve en somme, ici, les caractères essentiels des lésions que nous avons décrites dans les tumeurs sous-cutanées d'inoculation.

II. — Évolution des lésions

Régression

Nous avons vu dans la description symptomatique que, lorsque l'animal survit à sa maladie, les pustules cutanées s'éliminent soit sous forme d'eschares sèches, soit par un processus de ramollissement sphacélique.

Au niveau des organes, les pustules disparaissent aussi, mais plus lentement.

Au niveau du poumon, elles deviennent grisâtres puis jaunâtres ; elles ne disparaissent qu'au bout d'un temps très long en laissant un nodule fibreux ; les plus grosses pustules se ramollissent au centre où elles présentent un aspect piriforme ou constituent un nodule jaunâtre, élastique qui rappelle une gomme syphilitique.

Les tumeurs claveleuses sous-cutanées qui n'entraînent pas la mort constituent un vaste foyer putrilagineux qui met des mois entiers à s'éliminer ; dans certains cas de virus atténué ou d'animaux en immunisation partielle, la tumeur conjonctive plus limitée se réduit, devient de plus en plus dure ; elle peut persister longtemps sous cette forme et présente alors à la coupe un aspect qui rappelle celui du tissu myxomateux.

Au niveau des séreuses, il se produit des phénomènes d'inflammation chronique qui se marquent au niveau du péritoine, par exemple, par de l'opacité de la séreuse et par une ascite claire parfois considérable.

L'étude histologique du processus de régression de la pustule nous permettra de constater des faits d'une importance générale considérable bien mise en lumière par M. le professeur Bosc (*Presse méd.*, janvier 1903), et qui nous permettront de tirer des conclusions importantes au sujet de la défense de l'organisme dans ces maladies et de la signification de la tumeur pustuleuse.

Les exemples les plus caractéristiques nous seront fournis par la pustule d'inoculation cutanée ou par les pustules spontanées du rumen et du poumon.

Pustules cutanées

Lorsqu'on arrive vers le quatorzième jour après l'inoculation, le processus de dégénérescence vésiculeuse aboutit à la destruction de plus en plus rapide de cellules épithéliales. Cette destruction, plus marquée au centre, s'étend dans la profondeur et vers les bords de la pustule, tandis que la couche cornée superficielle s'affaisse, se mortifie et finit par se désagréger.

A ce moment, toute la partie centrale de la pustule est constituée par un amas fibrineux, gorgé de globules rouges et blancs, de débris cellulaires, d'amas microbiens dissociés par des lacs séreux.

Elle pénètre jusque dans les anfractuosités dermiques plus ou moins dépouillées du revêtement épithélial.

Le tissu conjonctif dissocié par l'œdème, en présentant de larges nappes hémorragiques et des espaces étendus de dégé-

nérescence granuleuse, est infiltré de polynucléaires, d'amas microbiens, surtout autour des vaisseaux remplis de fibrine, de leucocytes et dont les cellules endothéliales et périthéliales sont dégénérées.

Dans la profondeur, les bourgeons épithéliaux en voie de désagrégation sont pénétrés par une grande quantité de polynucléaires et cette polynucléose est encore plus intense dans le tissu conjonctif voisin.

A un fort grossissement, on constate dans la pustule, au douzième jour, c'est-à-dire au début de la régression, que les leucocytes polynucléés apparaissent en nombre considérable dans les vaisseaux dilatés, puis font diapédèse dans les espaces œdématiés du tissu profond de la pustule ; ils s'y étirent dans tous les sens ou reprennent leur forme ronde ; on rencontre également un grand nombre de débris de leurs noyaux.

L'infiltration polynucléaire s'étend progressivement à toute la zone conjonctive et atteint la partie profonde de la prolifération épithéliale. On voit les leucocytes s'engager dans les interstices cellulaires de la prolifération malpighienne en s'étirant et prenant les formes les plus variables, ils pénètrent dans les larges vacuoles de cellules dégénérées et s'accumulent dans les larges vésicules de la surface.

C'est ce que M. le professeur Bosc a apppelé la *phagocytose de nettoyage.*

Le processus de régression est donc constitué par l'œdème de plus en plus prononcé, la destruction des cellules épithéliales et une diapédèse énergique de polynucléaires qui envahissent la prolifération épithéliale à un moment où les cellules ont atteint un degré déjà très avancé de désintégration nécrosique. Elle aboutit à la disparition totale de la pustule. Si l'on suit les phases de réparation, on voit qu'il se forme un tissu embryonnaire néo-vasculaire dont la structure est celle du bourgeon charnu.

Pustules de l'estomac

Le processus de régression de la pustule du rumen est absolument identique à celui de la pustule cutanée; la pénétration leucocytique polynucléaire y est encore plus intense.

C'est au niveau des pustules de la caillette que la succession des phénomènes est la plus typique; elle est d'autant plus intéressante qu'il s'agit d'un véritable adénome glandulaire qui dégénère et s'élimine dans sa totalité.

On constate tout d'abord la distension des vaisseaux de la sous-muqueuse, diapédèse qui pénètre de cette sous-muqueuse jusque dans la couche épithéliale, et un processus fibrino-leucocytique avec thrombose.

Ici comme là, l'appel des polynucléaires paraît être gouverné par la nécrose des grandes cellules claires épithéliales et consécutivement par une invasion microbienne qui apparaît sous forme de volumineux amas. Ces phénomènes complexes aboutissent à la destruction totale du tissu pustuleux et à une ulcération profonde.

Pustules du poumon

Au niveau des foyers d'adénome pulmonaire, la dégénérescence cellulaire est accompagnée par une invasion intense de polynucléaires, ils prennent la place des cellules détruites, distendent les parois alvéolaires et constituent des foyers plus ou moins étendus, plus ou moins prononcés, d'allure broncho-pneumonique suppurée.

On trouve au niveau de ces lésions des amas microbiens disséminés, identiques à ceux des lésions pustuleuses de la caillette.

En somme donc, si l'on étudie l'*évolution des lésions*, l'on voit que le début est caractérisé par la prolifération et l'hypertrophie des cellules épithéliales et conjonctives, mais surtout épithéliales, aboutissant à des néoformations à tendance envahissante, mais à vie limitée ; en effet, au bout d'un temps déterminé, les cellules les plus anciennes de la prolifération dégénèrent, tandis que l'accroissement général de la prolifération s'arrête.

Dès le début de cette seconde période, il se fait une invasion de polynucléaires et la lésion finit par s'éliminer. A la première période d'accroissement fait donc suite une seconde période de régression avec réaction phagocytaire intense.

CHAPITRE IV

VIRULENCE ET NATURE DU VIRUS

Virulence des tissus et des humeurs

La pustule claveleuse d'inoculation et toutes les pustules de généralisation, non seulement à la peau, mais dans tous les organes et dans tous les tissus, sont toutes virulentes à un très haut degré.

L'identité de structure des lésions pustuleuses devait nous faire prévoir leur égale virulence et, d'autre part, leur limitation nette devait nous faire penser que la virulence était exactement limitée à leur étendue.

En effet, les tissus, organes intermédiaires aux pustules, sont dépourvus de virulence.

D'après cela, après inoculation par une seule piqûre à la

peau d'un animal sain, le virus doit être d'abord localisé dans la pustule d'inoculation qui en résulte.

On ne peut comprendre l'apparition de l'éruption généralisée de pustules disséminées et bien limitées que si l'on admet que le virus peut sortir à un moment donné de la lésion locale primitive pour pénétrer dans le sang et être porté jusque dans les tissus favorables à leur évolution. Le sang doit donc être virulent.

Nocard cependant n'avait pas pu constater cette virulence.

Comme la virulence très prononcée au niveau des pustules est nulle dans les tissus intermédiaires, il était certain que la virulence du sang n'était pas comparable à celle des lésions pustuleuses, que le courant circulatoire n'était pas pour le virus un milieu de pullulation, mais un milieu de passage.

Le moment où la virulence du sang devait être la plus certaine ne pouvait être *à priori* que celui où le parasite sortait de la pustule d'inoculation pour donner naissance à l'éruption généralisée, c'est-à-dire la fin de la période prééruptive.

M. le professeur Bosc a montré que le sang, prélevé dans les heures qui précèdent l'éruption généralisée et inoculé avec une technique spéciale à la dose de 100 à 150 cc. sous la peau ou dans le péritoine, produit une clavelée mortelle (C. R. *Soc. de Biologie*, 1er février 1902).

Mais le sang est virulent à d'autres périodes de la maladie. Cette virulence existe pendant toute la durée de la période éruptive, caractérisée par des poussées successives qui se font vers la peau ou les organes.

Nous avons rapporté au chapitre SYMPTOMATOLOGIE, des expériences dans lesquelles le sang inoculé à des doses fortes de 120 à 150 cc. sous la peau (Exp. II) et dans le péritoine (Exp. III, IV et V) a donné lieu à des clavelées mortelles. Mais le sang est virulent à des doses bien moindres que 100 cc.

Avec des doses de 50, 40, 20 cc., il est capable de transmettre la clavelée.

Expérience VII

30 cc. (Fin de la période prééruptive)

Un agneau reçoit, le 21 décembre 1901, 30 centimètres cubes de sang mélangé à de l'extrait de sangsue sous la peau de l'aisselle droite. Ce sang a été recueilli quelques heures avant le début des premières macules de l'éruption généralisée (fin de la période prééruptive). Température 39°,1, le soir 40°,3.

Le 22. — Le sang est résorbé ; 40°,2, 40°,4.

Le 23.— Léger empâtement de l'aisselle, température 39°,9, 40°,3.

Le 24. — L'empâtement est peu sensible.

Le 25. — La peau de l'aisselle est rouge vif, avec éruption d'une dizaine de pustules.

Le 26. — Dans l'aisselle, petite tumeur du volume du pouce, dure, douloureuse avec rougeur de la peau et éruption locale de grosses pustules.

Le 28.— Tumeur de l'aisselle comme une noix, les pustules superficielles sont devenues confluentes, éruption généralisée ; température 20°,8.

Le 30. — Abattement profond, respiration pénible.

Le 31. — L'agneau à demi-résolution, respire mal et présente une éruption généralisée à grosses pustules.

Autopsie. — Tumeur axillaire volumineuse présentant une surface de coupe épaissie, dure, d'aspect lardacé ; laissant suinter beaucoup de lymphe. Les *poumons* sont criblés de pustules.

Le *rumen* a sa surface persemée de taches blanches pustuleuses.

Le foie décoloré avec quelques points blancs.

Expérience VIII

Le 3 mars. — Un agneau neuf reçoit sous la peau de l'aisselle droite 4 cc. de sang rendu incoagulable par l'extrait de sangsue et prélevé sur un agneau en pleine poussée éruptive.

Le 5. — Résorption complète.

Le 7. — Rougeur de la peau.

Le 8. — A la palpation on sent dans l'aisselle, sous la peau mobile, un cordon aplati, induré.

Le 9. — Le cordon s'est étalé en un placard grand comme une pièce de 5 francs au-dessus duquel la peau est d'un rouge violacé.

Le 10. — La tuméfaction a augmenté : il s'est développé à quelques centimètres de celle-ci, vers le sommet de l'aisselle, une seconde nodosité du volume d'une noisette.

Le 11. — Les deux nodosités réunies forment une tumeur comme une grosse noix à laquelle la peau tend à adhérer.

Le 12. — La tumeur est comme un œuf de poule, avec une peau rouge violacé complètement adhérente, et portant une éruption maculeuse d'un rouge vif.

Le 13. — Eruption généralisée ; les pustules placées sur la peau qui recouvre la tumeur sont devenues confluentes et forment cuirasse.

Le 15. — La tumeur axillaire est comme le poing et remplit l'aisselle. L'éruption généralisée est intense, à énormes pustules.

Le 17. — L'éruption générale est presque confluente en vastes placards gaufrés ; *c'est l'éruption la plus intense que nous ayons eue*, l'animal se tient à peine debout.

Le 18. — L'animal à l'agonie, avec refroidissement des extrémités, est sacrifié pour avoir des pièces fraîches.

Autopsie (immédiate). — Le poumon droit présente tout son lobe supérieur induré, d'un gris violacé, donnant à la palpation la sensation d'un bloc compact, noduleux par endroits. Le lobe moyen est criblé de pustules, de placards d'un gris translucide séparés par des parties de poumon normal. Le lobe inférieur présente des pustules plus disséminées. A la coupe, la partie supérieure du poumon se coupe comme un navet : la surface de coupe est d'apparence granuleuse, elle est formée par des nodosités qui sont devenues, confluentes.

Le reste du poumon est formé de pustules plus ou moins agminées et les lésions claveleuses ont traîné en placards. On ne trouve aucune trace de pus ni de fibrine. Les lésions sont identiques pour le poumon gauche, mais un peu plus disséminées.

Les ganglions du hile sont très volumineux, durs, se coupent comme du navet, la surface des sections est résistante, brillante, donne un suc abondant.

Le *péricarde* renferme 10 cc. de liquide citrin, clair. On note à la surface externe une série de taches d'un blanc opaque complètement arrondies ou réunies les unes aux autres. A la palpation, on voit qu'il s'agit de nodules saillants et très durs. Ils font saillie sur les deux faces.

Cœur. — Le muscle est décoloré. Sur un point de la surface externe du ventricule gauche, on note une légère saillie du diamètre d'un petit pois, d'un blanc légèrement rosé qui se fond insensiblement avec la couleur du muscle ; elle est dure à la coupe et s'enfonce dans le muscle cardiaque.

Le *foie* est décoloré et présente sous la capsule un pointillé blanc formé de petites taches arrondies du volume d'une petite tête d'épingle ou plus petite, qui s'enfoncent légèrement dans le parenchyme.

Les reins sont congestionnés à leur surface et la profondeur de leur tissu est parsemée de taches d'un *blanc nacré*, régulièrement arrondies, formant de petits nodules à bords assez diffus, du volume d'une tête d'épingle à un petit grain de chènevis.

L'*estomac* présente de nombreuses tumeurs (rumen).

Dans l'*estomac mou* (pylorique), on note en un point, vers le milieu de la grande courbure, une *granulation gris blanchâtre presque complètement translucide, saillante, ronde, légèrement aplatie*, du volume d'une petite lentille. Elle fait saillie sur la muqueuse congestionnée.

Expérience IX

Le 20 mars, inoculation sous la peau de l'aisselle de cinq gouttes de sang d'un agneau en période d'éruption.

Le 23. — Léger empâtement.

Le 25. — Petit nodule dur et douloureux.

Le 26. — Le nodule affleure la peau qui devient adhérente et violacée.

Le 28 — Petite tumeur sous-cutanée du volume d'une grosse noisette, recouverte d'une peau adhérente d'un violet foncé, parsemée de petites pustules saillantes.

Le 29. — Tumeur du volume d'une noix. Toute l'aisselle est couverte de pustules rouge sombre très volumineuses. (Fin de l'éruption locale).

Le 30. — Début de l'éruption généralisée.

1er avril. — Éruption généralisée et pustules énormes qui sont affluentes à la face, dans les aisselles et aux cuisses.

Le 2. — Respiration difficile, abattement profond, émaciation.

Le 3. — Tumeur axillaire comme le poing ; les pustules de l'éruption généralisée sont énormes, d'un violet sombre.

L'agneau est à l'agonie, il meurt à 6 heures du soir.

Autopsie. — Les poumons sont criblés dans toute leur épaisseur de pustules du volume d'un pois à un pois-chiche.

Les reins sont parsemés à la surface d'une nodosité blanche, du volume d'une tête d'épingle à une lentille, saillante, dure, et qui s'enfonce dans le parenchyme.

Le foie présente de larges espaces décolorés, de teinte jaune, à bords nets qui, à la coupe, prennent toute l'épaisseur du parenchyme.

Taches blanches sous-capsulaires disséminées.

Éruption pustuleuse du rumen et de la caillette.

A la dose de 1 cc., dans le cas de clavelée généralisée intense, le sang est encore virulent (F.-J. Bosc, *Presse méd.*, 14 janvier 1904).

Avec cinq gouttes même, on peut transmettre la clavelée, mais ce résultat, avec cette dose, est le plus souvent négatif, à plus forte raison avec IV et III gouttes.

Donc, si le sang est réellement virulent à des doses relativement faibles, ces derniers faits nous montrent bien qu'il ne renferme pas une grande quantité de virus.

Un fait qui montre bien que le sang ne renferme pas des agents claveleux en grande quantité, c'est que, à la suite de l'injection de sang, il faut attendre plus longtemps qu'après l'inoculation de la lymphe claveleuse pour voir apparaître les lésions caractéristiques de la clavelée.

L'inoculation du sang sous la peau, en dehors du retard dans l'apparition, produit des lésions identiques à celles qui sont consécutives à l'inoculation de claveau pur.

Le sang se résorbe rapidement, puis il se fait une induration profonde qui s'étend, gagne la peau et constitue une véritable tumeur, à la surface de laquelle apparaît une éruption pustuleuse locale précédant l'éruption généralisée.

Les phénomènes sont donc identiques à ceux qui suivent l'injection de claveau pur, mais il est à remarquer que l'éruption généralisée consécutive à l'injection de sang est constituée par des pustules de plus grand volume et beaucoup plus abondantes.

La limitation des lésions ne paraît pas favorable à l'existence de la transmission du virus par les lymphatiques.

Toutefois, les ganglions voisins des grosses lésions claveleuses sont fortement augmentés de volume et plus friables.

D'après Nocard, les *ganglions* ne seraient pas virulents.

En effet, les ganglions ne présentent pas, en général, de virulence: elle existe cependant pour les ganglions qui sont en rapport avec de gros foyers claveleux (F.-J. Bosc. *C. R. Soc. Biol.*, 26 avril 1902).

Après avoir, par les injections intra-trachéales, déterminé des lésions pulmonaires d'une grande intensité, si l'on prélève de la pulpe ganglionnaire des ganglions péri-bronchiques très augmentés de volume, on peut constater leur virulence. La grosse difficulté réside entièrement dans la technique; M. Bosc a indiqué les précautions à prendre pour mettre les expériences à l'abri de la critique.

Expérience X

Le 8 mars. — Un agneau fortement clavelisé et présentant une respiration difficile, indice de lésions pulmonaires intenses, est saigné *à blanc*. Le thorax est ouvert et le poumon droit attiré fortement à gauche. La région ganglionnaire péribronchique, ainsi mise en évi-

dence, est parfaitement asséchée par compression modérée avec un tampon de ouate stérile, cette compression achevant en outre de refouler le peu de sang resté dans les vaisseaux veineux. On fend avec un couteau aseptique la plèvre qui recouvre les ganglions, on en pince les bords, qui sont attirés de côté et en haut. Avec un nouveau bistouri on fend la capsule du ganglion et avec de nouvelles pinces on attire les bords en haut et de chaque côté. La pulpe ganglionnaire ainsi mise à nu est prise au-dessus du hile du ganglion par une pince de Péan, et les deux tiers superficiels du ganglion sont séparés du hile par écrasement. Portée dans un mortier stérile, la pulpe est broyée finement avec 2 centimètres cubes d'extrait de sangsue et le tout est injecté *sous la peau de l'aisselle* d'un agneau neuf.

Le 12. — Empâtement de l'aisselle.

Le 13. — Petite tumeur du diamètre d'une pièce de cinq francs surmontée d'une éruption pustuleuse rouge sombre.

Le 14. — Tumeur comme un œuf de poule, recouverte d'une peau adhérente violet foncé.

Le 15. — La tumeur prend toute l'aisselle. Début de l'éruption généralisée.

Le 17. — Tumeur axillaire comme le poing, éruption généralisée intense ; respiration extrêmement difficile, amaigrissement profond.

Le 20. — Jetage, respiration extrêmement difficile, émaciation, demi-résolution, refroidissement des extrémités, éruption généralisée à volumineuses pustules. L'animal meurt le 21.

Autopsie. — Les poumons sont parsemés de pustules et de placards claveleux. Rumen et caillette présentant une éruption abondante.

Expérience XI

Un agneau reçoit, le 20 mars 1902, 2 centimètres cubes de trituration de ganglion lymphatique péribronchique, sous la peau de l'aisselle droite.

Le 23. — Tuméfaction du volume d'une noix.

Le 25. — Tumeur axillaire comme un œuf, dure, avec peau adhérente, rouge sombre et portant 7 à 8 pustules violacées.

Le 27, les pustules, devenues confluentes, forment un revêtement violet à la tumeur, qui a pris le volume du poing ; *aucune trace d'éruption généralisée.*

Le 3 avril. — La tumeur devient livide superficiellement, et, le 8 avril, elle s'élimine sous forme d'une énorme eschare laissant à découvert une surface rose bourgeonnante.

Le 12. — Inoculation par huit scarifications avec du claveau virulent ; *résultat négatif*.

Le liquide de jetage, le mucus bronchique sont capables de donner la clavelée ; cette propriété se comprend, puisqu'il existe une éruption pustuleuse au niveau de la muqueuse nasale et que les bronches présentent des proliférations épithéliales d'une grande intensité. Il est probable que le liquide de sécrétion des glandes atteintes de lésions claveleuses peuvent transmettre la clavelée.

Nous avons vu en effet qu'il existe des proliférations épithéliales intenses au niveau des canaux d'excrétion glandulaire et que le tissu même de la glande peut être le siège de nodules claveleux.

La sécrétion lactée d'une mamelle inoculée se montre, en effet, virulente ; il serait intéressant d'étendre ces expériences à la salive, aux larmes, au suc pancréatique, à l'urine, etc., etc...

La date d'apparition de la virulence au niveau de la pustule d'inoculation part, on peut dire, de l'inoculation ; elle correspond avec le début même de la lésion. Pour ce qui est de la durée, on peut dire que la virulence persiste dans les pustules jusqu'au moment de la nécrose ; elle persiste même dans les croûtes qui constituent un des moyens de dissémination du virus.

Le virus ne présente pas de localisation spéciale dans la lésion ; on peut dire que toutes les parties de la pustule sont virulentes.

Pour les pustules d'inoculation cutanée, par exemple,

arrivées au cinquième jour, alors qu'il n'y a pas de lymphe secrétée, la partie profonde conjonctive, de même que la partie superficielle épithéliale, transmettent la clavelée; la lymphe qui s'écoule d'une pustule au dixième jour et dépourvue d'éléments cellulaires, est virulente.

Toutefois, c'est le râclage de la partie superficielle de la pustule, c'est-à-dire la prolifération épithéliale qui paraît être la plus virulente. Une fois la lésion développée, le virus y est très abondant ; une très petite quantité de râclage ou de lymphe est suffisante pour l'inoculation et l'on peut diluer jusqu'à 1.500 fois la lymphe claveleuse sans lui faire perdre sa virulence.

Ce fait démontre bien que la virulence ne dépend pas de la quantité de germes claveleux et qu'il suffit d'une trace de virus pour produire des lésions volumineuses et une clavelée mortelle.

C'est pour cela que le sang, tantôt virulent, tantôt non virulent avec des doses de 1 centimètre cube, suivant qu'une trace de virus s'y trouve ou non enfermée, produit dans le premier cas de volumineuses lésions.

Modification de la virulence

Action de la température. — Le virus résiste mal à la chaleur.

Duclert a montré que le chauffage à 33° à 37° l'atténue rapidement.

Après un séjour de neuf jours à 25° le claveau inoculé sous la peau à la dose de 1/10e de cc. détermine des accidents locaux, graves ; après onze jours à 25° des accidents locaux bénins, et au douzième jour, toute virulence a disparu.

D'après Galtier, la virulence disparaîtrait après exposition

à une température de 8°. Nous n'avons pas vérifié l'action des températures aussi basses, mais la pratique montre que la meilleure manière de conserver la virulence consiste à renermer le claveau en tubes scellés, à l'obscurité et à une basse température, autour de 5° par exemple.

La dessication conserve le claveau ; de la pulpe broyée et desséchée dans le vide garde plusieurs mois sa virulence, on peut ainsi comprendre la transmission de la clavelée par les croûtes.

La *dilution* ne diminue pas la virulence ; elle montre simplement que le virus est très abondant dans la lymphe, puisque, dilué à 1/500, il est encore inoculable à la lancette (Chauveau).

Le virus claveleux résiste aux hautes pressions d'acide carbonique.

Nous n'avons pas repris l'étude de l'action des antiseptiques ; l'acide sulfureux, l'acide arsénique (Galtier), l'eau oxygénée acide (Nocard), la liqueur de Van Swiéten, l'acide phénique à 2 0/0 (Puech) détruisent la virulence. La glycérine (Nocard) détruit la virulence et Duclert a montré, ce qui est important au point de vue pratique, qu'un mélange à parties égales de glycérine et de claveau a perdu toute activité après douze jours d'exposition à la température de 25°. Au contraire, l'acide borique en solution à 3,5 0/0 demeure, d'après les expériences de Galtier, sans effet sur la virulence.

Aussi, contrairement à ce qui est d'usage pour la conservation du virus-vaccin, devra-t-on rejeter l'emploi de la glycérine et mélanger le claveau à une solution d'acide borique stérilisée.

Le meilleur de tous les procédés de conservation consiste à aspirer de la lymphe claveleuse au centre d'une tumeur

sous-cutanée ouverte au thermo cautère, dans une pipette stérilisée, et à le conserver à l'obscurité, à une température de 5 à 10° centigrades.

L'exaltation de virulence est difficile à obtenir expérimentalement ; elle dépendra uniquement du degré de réceptivité des animaux employés et ne s'accroîtra point par le passage en série chez des animaux de sensibilité égale. Toutefois on pourra, au début, augmenter d'un certain degré la virulence, en faisant des inoculations massives qui déterminent des éruptions généralisées intenses.

Pour avoir un claveau très virulent, il est actuellement nécessaire de le recueillir chez des animaux atteints de clavelée spontanée. Nous avons assisté, en effet, certaines années, à des épidémies d'une clavelée extrêmement virulente, s'atténuant les années suivantes sans qu'il soit possible de déterminer d'une façon précise les causes de ces modifications.

L'*atténuation de virulence* peut, nous l'avons vu, être produite expérimentalement par l'action de la chaleur (Duclert).

Pourquier produit des atténuations en inoculant un même sujet pendant dix jours consécutifs avec le même virus.

Les dernières pustules ont un diamètre de plus en plus petit et donnent un virus de plus en plus atténué, et cette atténuation est en rapport avec un certain degré d'immunité dû au développement des premières pustules.

La réceptivité n'existe pas pour des espèces animales autres que le mouton.

Nous avons essayé de transmettre la clavelée à tous les animaux de laboratoire, ils se sont montrés complètement réfractaires.

La réceptivité du mouton peut présenter des modifications ; certaines races ont une réceptivité atténuée, comme les mou-

tons algériens, qui font rarement l'éruption généralisée ; il s'agit d'une atténuation en rapport avec la résistance même de l'animal ; car le même virus qui, chez les moutons africains, ne donne que des accidents légers, produit chez des animaux sensibles une clavelée intense.

Il ne s'agit donc pas d'une atténuation transmissible, c'est-à-dire d'un affaiblissement de virus.

Les agneaux sont plus sensibles que les moutons adultes et c'est par le passage chez l'agneau que l'on peut arriver à produire une augmentation de virulence, à condition qu'ils soient nés de mère indemne de clavelée.

Duclert a montré, en effet, que les agneaux nés de mères atteintes de clavelée au cours de leur gestation possèdent une immunité forte jusqu'au troisième ou quatrième mois.

La gestation aggrave la maladie, de même que la cachexie aqueuse, la strongylose, les mauvaises conditions de milieu, et cela par action favorisante du terrain pour l'infection.

Nature du virus

Le virus est abondant dans la lymphe, ainsi que le montre sa dilution.

Et cependant les examens de lymphe et les frottis de pulpe ne laissent pas apercevoir la moindre trace de bactérie. D'autre part, les *cultures* sur tous les milieux et dans les conditions les plus variées ne nous ont pas donné de *résultats*. Par l'ensemencement du sang rendu incoagulable, tel que M. le professeur Bosc l'a préconisé, on peut obtenir plusieurs passages successifs, mais sans que l'on puisse affirmer qu'il s'agisse d'une culture véritable

L'agent de la clavelée n'apparaît donc pas avec les caractères d'une bactérie. On s'est basé, cependant, sur son pas-

sage à travers des bougies qui ne laissent point passer de microbes, pour affirmer que le virus ne correspond pas aux formes parasitaires volumineuses que M. le professeur Bosc a décrites (*Arch. de méd. exp*, mai 1901 ; *Soc. Biol.*, 1901 et 17 octobre 1903), mais bien à un microbe infiniment petit que nos plus forts grossissements ne peuvent permettre d'apercevoir, qu'il rentre dans la catégorie des *microbes invisibles*.

Si l'on examine les conditions de passage du virus à travers les bougies F Chamberland, on voit qu'il met sept jours à passer.

S'il s'agit d'un microbe infiniment petit, ce retard n'est guère compréhensible.

La conception de la nature amiboïdienne du virus permet tout aussi bien de comprendre le mécanisme du passage retardé ; d'ailleurs, ces parasites pourraient donner naissance à des formes de reproduction mobiles, mais très petites, de sorte que l'invisibilité permettrait de penser tout aussi bien à la présence de chromatozoïtes qu'à celle de bactéries.

Dans cet ordre d'idées, Borrel a signalé un sporozoaire suffisamment petit pour traverser les bougies de porcelaine et placé à l'extrême limite de la visibilité.

D'autre part, le virus claveleux n'est pas tellement petit, car, ne traversant la bougie F qu'après sept jours, on peut admettre qu'il s'agit d'un phénomène de colmatage.

En outre, s'il traverse des bougies moins fines, il ne les traverse jamais seul, mais accompagné de microbes ciliés parfaitement visibles.

Il est donc bien plus légitime de dire que le virus claveleux est non invisible, mais que nous ne savons pas le mettre en évidence dans ses formes minimales libres, très délicates.

Si l'on admet l'hypothèse que le virus est constitué par des

chromatozoïtes extrêmement petits, on est entraîné à penser aussitôt que ce virus peut exister, dans certaines conditions, avec un grand volume et une coloration facile.

D'ailleurs, on peut opposer à la nature bactérienne de ce virus plusieurs objections de grande valeur : tout d'abord, la *limitation de la lésion claveleuse* et *la limitation de la virulence à l'étendue de la lésion*, qui sont à l'opposé des caractères de la virulence dans les maladies microbiennes suraiguës ; puis la *structure identique des lésions d'inoculation* et de *généralisation* et le type spécial de cette structure qui consiste en une *prolifération cellulaire surtout épithéliale* avec *hypertrophie et désorientation*, comme les microbes ne savent pas en produire.

En outre, la ressemblance entre les proliférations claveleuse et cancéreuse devait faire admettre la nature microbienne du cancer.

Il deviendrait par cela même nécessaire d'admettre l'existence d'une espèce microbienne non seulement inconnue dans sa morphologie, mais dans ses effets ; ce qui n'est pas plus logique que d'admettre l'existence d'un champignon, d'un sporozoaire ou d'un parasite de nature parfaitement inconnue.

L'affinité de ce virus pour la cellule épithéliale, et la réaction leucocytaire caractérisée par une légère *mononucléose* comme pour la variole et le cancer ne sont pas davantage favorables à la présence d'un microbe pathogène.

L'affinité pour la cellule épithéliale est démontrée non seulement par la structure des lésions avancées, mais surtout par la prolifération exclusivement épithéliale de la pustule jeune (cornée), par la virulence plus grande de la partie superficielle de la pustule, et encore par la faible quantité de virus qui ne fait que passer dans le sang, lorsque l'accident local est à maturité, pour aller aussitôt se fixer sur des épithéliums qu'il fait proliférer.

On est amené à penser qu'il faut donc chercher l'agent virulent au niveau des proliférations cellulaires, et que la cellule *contient le virus.*

Or, l'examen histologique permet de trouver dans chacune des cellules hypertrophiées de l'énorme prolifération épithéliale qui constitue la pustule, *un corps de siège intraprotoplasmique* et *dont la coloration, la forme et la structure sont tout à fait spéciales.*

Ces corps constituent des inclusions cellulaires que nous avons décrites pour la première fois dans une note à la *Soc. de Biol.* (1901) et étudiées plus longuement dans un mémoire paru dans les *Archives* en mai 1901.

Ces inclusions sollicitent d'autant plus l'attention qu'elles existent en nombre énorme dès le début de la lésion, augmentant avec les progrès de la prolifération, et sont limitées à la lésion elle-même.

En outre, on les rencontre dans les pustules de généralisation de tous les organes ; on en trouve quelques-unes, très rares, dans le sang et enfin elles existent dans les grandes cellules claveleuses conjonctives, ce qui est en rapport avec la virulence de la prolifération conjonctive profonde de la pustule.

Si on examine plus attentivement la pustule d'inoculation cutanée, l'on constate que les inclusions sont de très petite taille dans les cellules des culs-de-sac sébacés profonds et sur les limites de la pustule, c'est-à-dire dans les cellules récemment proliférées, et qu'elles augmentent de volume dans les cellules du centre et de la surface, ce qui indique une relation étroite entre la phase de développement de l'inclusion et l'âge de la prolifération cellulaire.

Dans de nombreuses publications M. le professeur Bosc a donné une description de plus en plus précise de la forme et

de la structure des inclusions parasitaires claveleuses. Les dernières recherches (C. R. *Soc. Biol.*, 17 octobre 1903) à l'aide de la méthode de Mann sont particulièrement démonstratives.

La méthode de Mann étant destinée à rendre les plus grands services dans l'étude des maladies bryocytiques, nous donnons ici sa technique :

MÉTHODE DE MANN

BLEU DE MÉTHYL-ÉOSINE

La teinture renferme deux couleurs acides dans les proportions suivantes :

Wasser blau en solution dans eau distillée à 1 0/0.	35 cc.
Solution d'éosine dans eau distillée à 1 0/0. . . .	45 cc.
Eau distillée	100 cc.

Les proportions sont choisies de façon à éviter la précipitation du wasser blau, car ce dernier a certaines ressemblances avec les couleurs basiques. L'éosine se rapproche aussi par certains traits des couleurs basiques et c'est pourquoi le mélange a aussi des propriétés colorantes particulières :

1° Placer les coupes douze à vingt-quatre heures dans le mélange ;

2° Laver à l'eau distillée une demi-minute ;

3° Déshydrater soigneusement avec l'alcool absolu ;

4° Différencier dans un vase contenant de l'alcool caustique ;

Alcool absolu... 30 cc. et ajouter solution de potasse caustique dans alcool absolu à 1 0/0 : V gouttes ;

5° Laver *soigneusement* à l'alcool absolu ;

4° Laver à l'eau distillée pour enlever l'éosine.

Si la couleur bleue n'est pas revenue, traiter la coupe par la solution d'acide acétique glacial (II gouttes dans eau 100 cc.).

Siège des inclusions

Nous n'avons jamais constaté d'inclusions dans le noyau de la cellule ; elles sont intraprotoplasmiques, souvent dans le voisinage du noyau sur lequel elles semblent se mouler.

Dans les cellules les plus récemment proliférées l'inclusion apparaît comme un petit corps réfringent, très coloré et entouré d'une zone claire et réfringente, étroite en halo. L'hypertrophie de la cellule s'accroît, les inclusions augmentent de volume, tandis que leur zone réfringente périphérique devient de plus en plus étendue.

Le début de la dégénérescence vésiculeuse n'est pas en rapport constant avec le siège du parasite ; il peut se faire dans le point opposé à l'inclusion, ou bien il forme une couronne autour d'une petite masse protoplasmique dans laquelle l'inclusion demeure très nette.

La dégénérescence faisant des progrès, l'inclusion devient libre dans la vésicule.

Au niveau des globes épidermiques, on constate dans la cellule centrale distendue et claire une inclusion située dans la partie la plus réfringente ; il en est de même pour les cellules en croissant hydropiques qui l'entourent, tandis que les cellules très kératinisées et aplaties en sont dépourvues, sauf quand il existe une zone vacuolisée où se trouve l'inclusion.

Le processus d'hydropisie et de vacuolisation paraît donc en rapport avec la présence de l'inclusion.

Dans les cellules où débute une dégénérescence colloïdo-cornée, l'inclusion siège au voisinage des parties dégénérées et souvent au centre même de celles-ci, de sorte qu'elle en apparaît comme le facteur.

A mesure que la dégénérescence augmente et que le pro

toplasma se liquéfie, la zone hyaline qui entoure l'inclusion disparaît peu à peu et bientôt l'inclusion est englobée et disparaît dans le bloc colloïde.

Lorsque la dégénérescence vésiculeuse a détruit plusieurs cellules épithéliales, les inclusions sont en liberté dans la vésicule dont le liquide représente la lymphe virulente ; les cellules conjonctives se détruisent dans les espaces conjonctifs distendus par un liquide qui est encore de la lymphe.

En somme donc, l'inclusion cellulaire, après avoir vécu longtemps dans le protoplasma de la cellule, où elle produit des modifications spéciales, est mise en liberté dans la lymphe par un processus dégénératif dont elle paraît avoir été le facteur essentiel.

Forme. — La forme des inclusions n'est pas due à une action particulière de certains fixateurs, puisqu'elle demeure la même après l'action des fixateurs les plus variés et qu'elle est comparable à celle que l'on constate dans les cellules à l'état frais.

A l'état frais, sans coloration, le protoplasma granuleux renferme des corpuscules très délicats réfringents, ondulés sur les bords, parfois pseudopodiques et renfermant des granulations très brillantes.

Si l'on colore les cellules fraîches par le triacide d'Ehrlich, les inclusions apparaissent en rouge légèrement violacé, homogène, translucide, lumineux et se différencient nettement du protoplasma granuleux, marron et du noyau bleu verdâtre. Elles ont des bords ondulés ou étirés, d'aspect nettement *amiboïde*, et elles sont en outre douées d'une *élasticité* particulière.

Par l'examen des râclages fixés et colorés et surtout par l'examen des coupes, on peut étudier la forme précise et les réactions colorantes des inclusions. Les plus petites sont cons-

tituées par un corpuscule arrondi de un à deux μ, homogène, réfringent; elles se présentent parfois sous une *forme diplococcique*. Les formes les plus nombreuses mesurant de deux à sept μ en diamètre, présentent des bords ondulés ou étirés de façon à figurer un sablier, un point d'exclamation, une virgule, une étoile, ou encore un large bourgeonnement digité Nous avons vu à plusiseurs reprises des formes de dix à quinze μ dont les bords régulièrement déprimés finissaient par prendre l'apparence d'une feuille de marguerite.

Dans les cellules les plus anciennes, il peut exister plusieurs inclusions dans une même zone claire ou disséminée dans le protoplasma de la cellule.

Coloration. — Les inclusions montrent une affinité spéciale pour l'éosine, fuchsine acide, l'orange G, le picro-indigo-carmin, l'induline, c'est-à-dire pour les colorants protoplasmiques, mais elles renferment un ou plusieurs corpuscules qui prennent au contraire les colorants de la chromatine.

Ainsi, après coloration par l'hématéine-éosine, la masse est rouge, légèrement orangée, et les grains d'un noir bleuâtre.

Par l'hématoxyline ferrique et le van Gieson, l inclusion est rouge et les corpuscules sont noirs; après la safranine picro-indigo-carmin, la masse est d'un beau bleu cobalt et les corpuscules sont rouges. Avec le liquide d'Ehrlich la différenciation est des plus remarquables; l'inclusion est d'un rouge légèrement vineux très vif et renferme des granulations bleu foncé; la thionine-éosine colore l'inclusion en rouge vif et les corpuscules en bleu foncé; par le bleu de Löffler, l'inclusion est à peine teintée de bleu, tandis que les grains sont d'un bleu intense.

Ces inclusions prennent difficilement le Gram; par le Gram-éosine elles sont rouges avec des grains bleu-noir.

La méthode de Mann donne des différenciations précieuses

qui permettent de vérifier les autres colorations qui colorent de la même façon les parasites et le noyau de la cellule-hôte. Avec la méthode de Mann, au contraire, tandis que le parasite est coloré en rouge, la chromatine du noyau est colorée en bleu.

Structure

L'étude fine de la structure et des formes évolutives de la clavelée a été étudiée avec des détails nouveaux dans une note de notre maître à la *Soc. de Biologie* du 17 oct. 1903.

Nous avons suivi attentivement toutes ces recherches, ayant participé au travail long et minutieux de technique qu'elles ont nécessité et qui est de la plus haute importance pour la détermination des parasites. Une des grosses objections que l'on peut faire en effet aux recherches de Councilmann et de Calkins, pour les parasites similaires de la variole, c'est que leurs méthodes ne permettent pas une différenciation précise entre les parasites et les fragments de chromatine d'origine nucléaire.

Au contraire en vérifiant les résultats que donne la safranine-picro-indigo-carmin par la méthode de Mann, qui colore la partie nucléaire des parasites d'une façon opposée à la chromatine du noyau de la cellule-hôte, nous avions un moyen de contrôle qui nous a permis non seulement de différencier les parasites à coup sûr, mais encore de pénétrer la constitution intime de la partie nucléaire.

Les parasites sont inclus dans le protoplasma de cellules épithéliales et conjonctives, très rarement dans le noyau. Les plus petits sont formés par des granulations à peine perceptibles (fig. 1). Elles augmentent de volume, jusqu'à 3 et 4 μ, renferment un corpuscule brillant et peuvent se diviser en deux parties égales ou s'étirer en forme de gourde, de diplo-

bacille, de point d'exclamation (fig. 1). Le plus grand nombre de ces grains est arrondi et l'accroissement du corpuscule central leur donne un aspect alvéolaire (formes en anneau) (fig. 2). A côté de ces formes dépourvues de proto lasma, il en est qui s'entourent d'une couche protoplasmique mince (fig. 3), laquelle augmente jusqu'à former une masse homogène de 2 à 5 μ, d'aspect amiboïde, dépourvue de membre

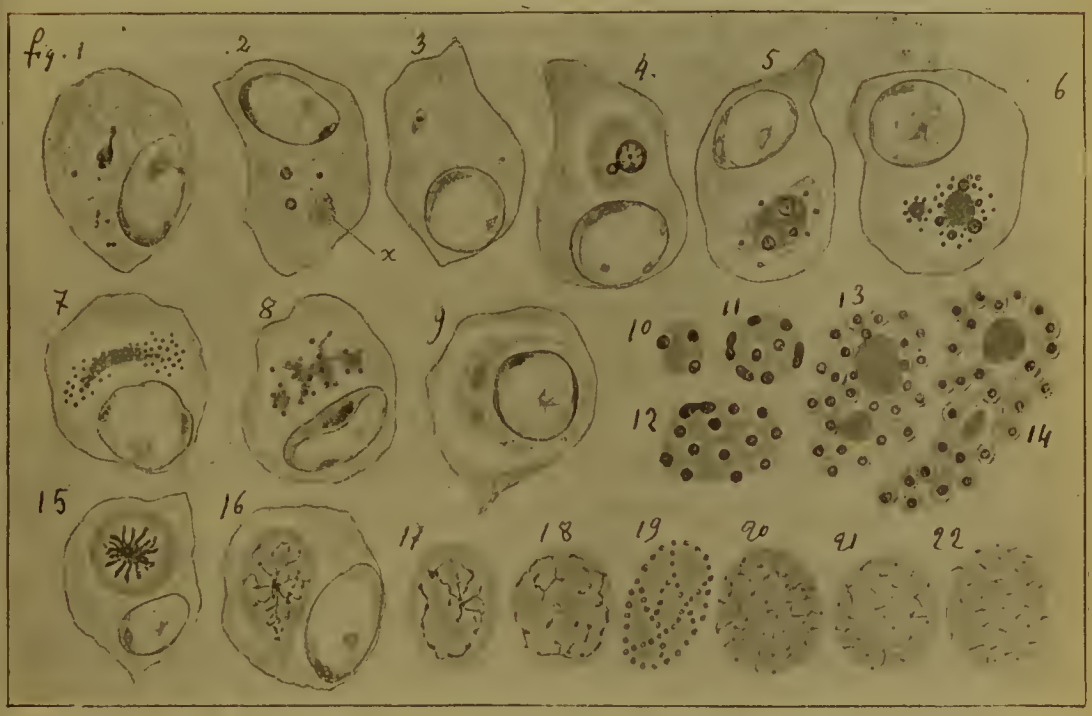


Fig. 7 (1)

et renfermant un corps nucléaire. Ce dernier peut être assez volumineux pour occuper le tiers ou la moitié du parasite (fig. 4); il forme un anneau épais d'où peuvent partir des filaments radiés et on note parfois une granulation chromatique accolée à la surface externe (fig. 4). Cette masse nucléaire

(1) Ces figures sont celles que nous avons présentées à la Société de Biologie, le 2 février 1902.

se divise en deux à trois fragments et ceux-ci en parties inégales, puis en granulations rondes, égales, qui se portent dans la partie périphérique du protoplasma devenue granuleuse, la partie centrale demeurant homogène (fig. 5 et 6). Ces formes sont les plus abondantes : elles sont tantôt arrondies, tantôt en forme de *croissant* qui porte, groupées à ses deux extrémités, les granulations nucléaires (fig. 7) ; tantôt elles présentent un protoplasma étiré dans plusieurs sens et parsemé de grains chromatiques, de sorte que leur ressemblance avec les hématozaires de la malaria est frappante (fig. 8). Ce n'est pas d'ailleurs une ressemblance fortuite de forme, mais les colorations sont identiques : avec la méthode de Mann, par exemple, le protoplasma est bleu et les graines chromatiques rouge vif, ici comme pour l'hématozoaire. Cette division nucléaire peut aboutir à la formation de granulations à peine perceptibles qui forment, autour de petits corps résiduaux, des amas de fine poussière à la fois safranophile et éosinophile, capables de remplir toute la cellule autour du noyau, et faciles à distinguer des granulations éléidiniques (fig. 9).

Au contraire, la masse nucléaire peut ne subir qu'un petit nombre de divisions qui se portent à la périphérie, s'entourent d'une zone de protoplasma condensé et laissent un corps résidual (fig. 11 à 14), reproduisant les caractères d'une multiplication par mérozoïtes

M. Bosc a déjà figuré (*Centr. f. Bakt.* 1903) des divisions *karyokinétiques* du noyau de parasite ; ses recherches actuelles lui ont permis de retrouver les formes typiques de l'aster (fig. 15 et 16) et du peloton chromatique. Ce peloton se déroule en filament moniliforme (fig. 17) qui se fragmente (fig. 18) et se subdivise en fines granulations chromatiques disposées à la périphérie en huit de chiffre (fig. 19) et destinées sans doute à former des chromatozoïtes. Ou bien le peloton

forme une trame chromatique fine à points nodaux abondants, recouvrant tout le parasite d'un réseau délicat (*formes en réseau*) (fig. 20); les filaments du réseau s'étirent et se préparent entre les points nodaux (fig. 21), et s'effilent de sorte que le parasite apparaît parsemé de *corps en flammèche* (fig. 22) extrêmements délicats. Ces corps, qui peuvent faire saillie à la périphérie, constituent de véritables *microgamètes*.

Le parasite de la clavelée peut donc se reproduire par division directe (étirement) ou par un processus de division nucléaire qui aboutit, par fragmentation ou karyokinèse, à la formations d'éléments sexués.

Le protoplasma des parasites est coloré en rouge par l'éosine et la fuchsine acide et, en bleu, par le picro-indigo-carmin et par la méthode de Mann. *La substance dite chromatique n'est pas identique à la chromatine du noyau de la cellule hautе*: elle prend les couleurs basiques de la même façon que le nucléole, et, avec le Mann, elle se colore en rouge vif (éosine), comme le nucléole des cellules dont le noyau est d'un bleu intense. Cette double affinité pour les couleurs basiques et acides, l'existence d'un karyosome secondaire (fig. 4), son identité de coloration avec le karyosome de l'hématozoaire (méthode de Mann) rapprochent la substance dite chromatique des parasites du karyosome des protozoaires. Comme ce dernier, le karyosome du parasite de la clavelée peut présenter une structure alvéolaire et parfois il renferme de nombreux corpuscules en anneau, qui permettraient de penser à la possibilité d'une sorte de division multiple intrakaryosomique (fig. 3, x).

La méthode de Mann, mieux encore que la safranine, met en évidence les formes les plus petites (formes dites *invisibles*) et capables sans doute de passer à travers les filtres.

Ces formes petites et les formes plus grandes qui se divisent directement ont les mêmes réactions que le karyosome.

Nous nous sommes assurés non seulement que la méthode de Mann colore avec la même électivité les parasites de la variole, de la vaccine, de la syphilis, du cancer et l'hématozoaire de la malaria, mais encore qu'elle présente sur tous ces parasites le même mode général d'action que Negri a mis en évidence pour le parasite de la rage, cette dernière devant être désormais rangée, ainsi que les recherches histologiques du professeur Bosc le faisaient déjà pressentir (*C. R. Soc. Biol.*, 9 juillet 1903), parmi les malades à protozoaires.

L'agent virulent de la clavelée est donc un parasite de la classe des protozoaires, dont nous avons montré le mode de multiplication *schizogonique*. Nous n'avons pas pu mettre en évidence un processus *sporogonique* : des anophèles gorgés sur des pustules claveleuses n'ont rien donné et nous n'avons pu terminer nos recherches sur les tiques.

Nature des inclusions

Les caractères que l'étude structurale nous a permis d'attribuer aux inclusions et, en particulier, la constatation de phénomènes évolutifs, ne peuvent s'*appliquer qu'à des êtres vivants capables de se reproduire et de pulluler dans les cellules.*

Pour que cette conclusion prenne toute sa valeur, il est encore nécessaire de démontrer que les inclusions ne peuvent pas être interprétées comme des produits de dégénérescence d'origine cellulaire ou avoir une origine extra-cellulaire et en particulier *leucocytaire.*

1° *Les inclusions ne sont pas des produits de dégénérescence cellulaire* — Les cellules de la prolifération claveleuse

présentent une hypertrophie progressive suivie de lésions dégénératives du protoplasma et du noyau: vésiculeuse, vesiculo-granuleuse colloïdale et kérato-colloïdale, aboutissant à la formation ou à la transformation totale ou partielle de la cellule.

A) *Dégénérescence cornée et kérato-colloïde.*— Sur des coupes fines de pustules cutanées on peut suivre comparativement le sort des inclusions et celui des produits de dégénérescence du protoplasma ou du noyau. La combinaison de substance kératique et *colloïdale* se présente sous forme de granulations ou de gouttelettes dépourvues de structure, colorées en jaune brun par le van Gieson, en noirâtre par l'hématéine, en noir par l'hématoxyline ferrique, en bleu noir par le Gram-éosine; elles sont fortement colorées par la safranine et forment des grains ou boules safraniphilées; ce sont là des produits de dégénérescence qui ne peuvent pas être confondus avec les inclusions.

Il en est de même pour les noyaux dont la petite masse hyperchromatique est entourée par un espace clair et une membrane plissée, teintée en rose. Mais cette petite masse peut se réduire, devenir rose violacé, puis rose, de sorte que l'on pourrait croire qu'il s'agit d'une inclusion avec sa zone hyaline.

Déjà, la seule membrane plissée fait le diagnostic ; d'autre part, l'espace clair n'est pas réfringent et le corps central ne présente aucune structure.

Enfin le noyau vésiculeux, placé dans une large vacuole, présente une membrane à travers laquelle la chromatine liquéfiée s'exsude en boules irrégulières fortement colorées en noir par l'hématoxyline.

Ces gouttelettes d'abord accolées à la surface externe de

la membrane s'en détachent, passent dans la vacuole et le protoplasma, où elles s'entourent d'une zone claire.

Mais la zone claire est une véritable vacuole et la gouttelette n'a ni la forme, ni la structure de l'inclusion. Cependant, lorsque le noyau a disparu et que l'on constate 7 à 8 corps dispersés dans la cellule, on pourrait avoir quelque hésitation ; mais ces corps sont opaques, sans structure, se réduisent souvent partiellement en poussière, sont colorés en bleu noir par l'hématéine et apparaissent évidemment comme des résidus hyperchromatiques ; d'ailleurs une recherche attentive montre presque toujours une membrane nucléaire plissée dans le voisinage et les figures intermédiaires.

Dans les cas de dégénérescence colloïdo-cornée totale du protoplasma, la cellule forme une masse de plus en plus réduite, ronde ou irrégulière, d'une coloration allant du bleu noirâtre au rouge sombre ou vineux par l'hématéine-éosine, bleu foncé par le picro-indigo-carmin; elle ressemble ainsi à une inclusion de grand volume. En réalité, la distinction est facile : ces corps sont opaques, figés, rigides, de coloration foncée ; ils renferment souvent une petite masse hyperchromatine diffuse et sans structure et ils sont *intercellulaires* par rapport aux autres cellules voisines.

Ces caractères permettent d'éliminer sans difficulté les cellules, qui, en régression colloïde avancée, sont réduites à de petits corps en virgule, en point d'exclamation .., etc.

Ces petits corps allongés peuvent aussi provenir de la dégénérescence d'un prolongement cellulaire : le spongioplasma se condense et s'étire en un filament pseudopodique opaque, mais il est toujours possible de le rattacher à la cellule. Cette dégénérescence partielle peut atteindre une partie centrale, limitée du protoplasma qui se colore plus fortement ; mais elle n'est pas nettement limitée, on retrouve les traces de filaments de

passage très épaissis et l'on constate parfois la présence dans son tissu même d'une inclusion véritable avec sa zone hyaline et ses caractères précis.

L'inclusion d'une cellule épithéliale dans une autre est fréquente dans la clavelée et elle ne peut pas prêter à confusion, quand il s'agit d'une cellule volumineuse qui a conservé tous les traits de la cellule malpighienne, et qu'elle renferme elle-même une inclusion véritable.

Mais parfois il se fait une dégénérescence colloïde de cette cellule incluse qui prend l'aspect d'une masse homogène renfermant plusieurs granulations hyperchromatiques au centre et disposée en couches concentriques, dont la plus centrale est la plus claire et colorée par l'éosine.

On pourrait prendre cette partie centrale qui renferme les granulations pour une *inclusion*, mais l'ensemble de la structure, les traces de filaments de passage périphériques, la teinte et l'opacité du protoplasma ne permettront pas l'erreur.

Même si la cellule incluse, dégénérée se réduit à une petite masse arrondie de 6 à 8 μ, avec des débris nucléaires au centre, la teinte, la rigidité, l'absence de structure ne permettront pas de les confondre longtemps et l'on ne prendra pas la persistance des filaments de passage dégénérés pour des débris rétractés de la zone hyaline.

Dans les globes épidermiques à cellule centrale en dégénérescence colloïdo-cornée, on peut voir, côte à côte, une inoculation typique et une petite masse similaire, mais hyperchromatique et rigide dépendant du noyau.

Dans les cas de dégénérescence kérato-colloïde très avancée, le fragment nucléaire devient colorable par l'éosine et l'inclusion prend moins bien les couleurs protoplasmiques ; c'est qu'en effet, dans les cellules complètement dégénérées,

les inclusions englobées finissent elles aussi par subir la même dégénérescence, mais ce n'est là qu'un fait spécial et intéressant à constater.

D'ailleurs, en général, dans les cellules en transformation colloïdale totale, l'inclusion disparaît plus vite que les fragments nucléaires longtemps hyperchromatiques, mais elles apparaissent avec netteté dans la partie claire des cellules en croissant.

Les inclusions ne sont pas d'origine leucocytaire. — La pustule cutanée examinée à son début est formée par une prolifération de cellules qui renferment chacune une inclusion et cependant l'on constate peu de leucocytes au voisinage. Cette absence de leucocytes est encore plus frappante dans les coupes de pustules déjà très apparentes et cette constatation est encore plus facile à faire dans le tissu conjonctif qui entoure la pustule cornéenne.

Dans la pustule cutanée au sixième jour où la prolifération cellulaire renferme un nombre incalculable d'inoculations, on ne trouve aucun leucocyte dans les interstices des cellules malpighiennes, et dans le tissu conjonctif on ne trouve que quelques mononucléés, les *polynucléés étant extrêmement rares.*

Cette quasi-absence de leucocytes persiste pendant toute la durée d'accroissement de la pustule, c'est-à-dire pendant toute la durée de la pullulation des inclusions et l'étude du sang nous a d'ailleurs montré que, pendant tout le temps, il n'existe qu'une mononucléose très légère, la polynucléose d'origine non claveleuse ne survenant qu'au dixième jour.

Ces faits qui reposent sur des constatations précises suffisent pour écarter l'idée de l'origine leucocytaire des inclusions.

Les partisans de cette hypothèse leucocytaire ne peuvent

pas répondre à cette objection fondamentale ; il pourrait se faire, cependant, pensent-ils, que les leucocytes *éclatent immédiatement en un très grand nombre de fragments.*

Mais cet éclatement n'a jamais été constaté et comment le serait-il, puisqu'il n'y a pas de leucocytes dans les tissus et qu'il y a plutôt diminution des polynucléés dans le sang ?

Mais même en admettant qu'il y ait quelques leucocytes dans le tissu conjonctif de la pustule, comment pourrait-on admettre une relation entre ces quelques globules blancs et le nombre énorme des inclusions ? Et, si l'on pensait que l'éclatement pût fournir une grande quantité de fragments, il faudrait que les fragments fussent bien petits, et, dès lors, comment expliquerait-on que chacune des inclusions ait le volume d'une moitié et de la totalité d'un leucocyte ?

Si nous entrons très loin dans l'hypothèse des partisans de l'origine leucocytaire, nous n'examinons la pustule qu'au douzième jour; alors qu'elle est infiltrée par les polynucléaires et qu'il existe une polynucléose très prononcée, *est-il possible de démontrer objectivement la transformation du leucocyte en inclusion* ?

Les polynucléés sont nombreux dans les vaisseaux dilatés, dans les espaces conjonctifs : on les voit pénétrer de bas en haut dans les interstices des cellules épithéliales élargis par l'œdème et venir s'accumuler dans les vésicules. Ils s'effilent, ils s'étirent entre les cellules, reprennent leur forme ronde au niveau des carrefours et dans les cavités vésiculeuses ; on ne les trouve pas et on ne les voit pas pénétrer dans les cellules.

Leur présence ne se constate que dans les cellules complètement vacuolisées et dont les parois peuvent être rompues en un point dans des vésicules véritables.

D'ailleurs ces leucocytes gardent une forme reconnaissable ;

ils sont pour la plupart vivants, présentent un noyau multilobé, fortement coloré par les colorants nucléaires, une membrane d'enveloppe tendue ou plissée colorée par l'éosine et limitent un espace qui renferme quelques granulations et n'a aucune ressemblance avec la zone hyaline.

Il n'est pas possible d'établir la moindre ressemblance entre les leucocytes et les inclusions enfermées dans les cellules épithéliales ou les grandes cellules conjonctives claveleuses.

Dans une première figure par exemple (Ehrlich), le leucocyte est vert sombre avec sa membrane rose et l'inclusion apparaît en rose vineux brillant.

Dans une deuxième figure le leucocyte est noir avec sa membrane rose, tandis que l'inclusion est colorée en rouge vif.

Dans une troisième figure (safranine picro-indigo-carmin) les leucocytes éclatent en rouge intense, tandis que les parasites sont bleu cobalt.

Si l'on examine les fragments de leucocytes dégénérés, les réactions colorantes présentent la même différence et on ne trouve aucune trace de la structure si délicate qui caractérise les inclusions lorsque la dégénérescence va jusqu'à la possibilité pour ces débris d'être colorés par l'éosine ou le bleu.

On ne peut invoquer l'hypothèse que les inclusions sont des leucocytes dont la chromatine, grâce à des procédés de fixation défectueux, en particulier le Flemming, a éclaté en granulations de façon à constituer les figures que nous avons décrites.

Nous avons bien pris soin de montrer que la forme et la structure des inclusions est exactement celle que nous avons signalée, quel que soit le mode de fixation employé : sublimé-Flemming-Zenker, Tellyesnicsky, alcool. Ce dernier donne des résultats bien moins précis que le Flemming fort ou le Tellyesnicsky qui demeurent les procédés de choix.

Et ceci est d'autant plus vrai que les leucocytes situés dans le tissu conjonctif et entre les cellules épithéliales sont fixés par le Flemming avec leurs formes et leur structure les plus délicates, si l'on suit exactement les règles que nous avons indiquées pour la fixation des râclages.

Les leucocytes peuvent subir une dégénérescence colloïde qui transforme leur noyau en boules arrondies ou ovalaires safranophiles et fortement colorées en noir par l'hématoxyline ferrique, et en vert par l'Ehrlich. Mais ces corps sont ordinairement intercellulaires et, quand, ils existent dans les vacuoles cellulaires, ils n'ont rien de commun comme forme, comme coloration, comme structure avec les inclusions.

CHAPITRE V

HISTOGÉNÈSE

Origine et évolution des néoformations épithéliales

La lésion débute au niveau des cellules épithéliales normales qui prolifèrent et s'hypertrophient, tandis que le processus envahit les cellules normales voisines.

D'abord normalement orientées et limitées (papillomes, adénomes) ces cellules subissent l'hypertrophie progressive, la prolifération persistante, la désorientation et la pénétration profonde qui aboutissent à la formation néoplasique.

L'hypertrophie atteint le protoplasma et le noyau : le premier augmente de volume, devient de plus en plus clair du centre vers les bords, distend la membrane et constitue *la*

grosse cellule claire; le noyau s'arrondit, devient très volumineux, clair, réfringent, avec étirement et distension des filaments chromatiques.

La prolifération progresse vers l'épithélium normal au début et parfois pendant toute la durée du processus (zone papillomateuse de la pustule cutanée), mais se continue aussi dans toute l'étendue de la néoformation désorientée et surtout dans les parties profondes envahissantes où les karyokinèses sont abondantes.

Au niveau des glandes les tubes excréteurs présentent des proliférations épithéliales en couches épaisses qui envahissent les acini normaux pour former des adénomes, puis, arrivés à l'épithéliome ou au carcinome continuent, par leur propre force de développement, à envahir les tissus voisins.

La désorientation est due à plusieurs causes : à la résistance des éléments des proliférations anciennes, dont l'hypertrophie, de plus en plus grande, s'oppose au développement régulier des proliférations récentes ; à la rapidité inégale de l'hypertrophie qui, rapide et intense pour certaines cellules, fait dévier l'orientation et la disposition des cellules voisines pour arriver à la sphérule ou au globe, ou pour produire le désarroi cellulaire des tubes acineux remplis de cellules proliférées ; à la désorientation des karyokinèses des cellules bordantes qui donnent naissance à des bourgeons ou à des lobules de cellules disposées dans les sens les plus divers et dépourvues de couche directrice comme de basale.

La pénétration profonde diffuse et la transformation épithéliomateuse. — La pénétration profonde irrégulière s'explique par la rapidité croissante et la désorientation de proliférations profondes dans un tissu conjonctif embryonnaire qui n'oppose pas de résistance. Les cellules mitosiques

peuvent s'isoler, aller former un nouveau centre de développement dans un espace conjonctif voisin.

Sous l'influence de ces causes on observe le passage de l'adénome à l'adéno-épithéliome et au carcinome.

Lorsque le tube épithéliomateux présente un grand développement de cellules épithéliales avec fonte plus ou moins prononcée de la partie centrale, les cellules périphériques exubérantes finissent par pénétrer le tissu conjonctif voisin, la basale ayant déjà disparu par distension progressive.

Le plus souvent même le développement carcinomateux aux dépens du tube épithéliamateux se fait au niveau des tubes dont les cellules, par un bourgeonnement très rapide, ont comblé la lumière et ont pénétré le tissu conjonctif avant le ramollissement des cellules centrales.

L'envahissement des tissus épithéliaux est toujours accompagné par une modification du tissu conjonctif caractérisé par une prolifération embryonnaire vasculo-conjonctive de pénétration facile, riche en éléments nutritifs et à laquelle on peut donner le nom de *zone d'envahissement.*

Cette infiltration embryonnaire précède et facilite la rupture de la basale, distendue par la prolifération épithéliale en dissociant et en faisant disparaître les lames conjonctives résistantes du chorion.

Cette prolifération prend naissance au niveau des cellules fixes des espaces conjonctifs et de l'endothélium des vaisseaux suivant un processus de karyokinèse remarquable.

Il se produit ainsi des amas de cellules étoilées ou arrondies réunies par leurs prolongements, qui réduisent les travées conjonctives à une trame délicate parcourue par de larges vaisseaux de nouvelle formation atteints d'endopéricapillarite.

A partir du troisième au cinquième jour, il se mélange aux cellules fixes un nombre variable de mononucléés à gros

noyau et à protoplasma assez abondant, bien plus volumineux que les lymphocytes.

Lorsque les néoformations épithéliales sont arrivées à un degré considérable de développement, elles entrent vers le douzième ou quatorzième jour en régression par suite de la dégénérescence progressive des cellules et sans doute à cause de la perte de virulence du parasite.

A ce moment apparaissent dans le tissu conjonctif puis dans la prolifération épithéliale un nombre croissant de polynucléés qui viennent phagocyter les débris nécrosés et permettre la disparition rapide de la pustule.

Origine et évolution des néoformations conjonctives

A côté de la prolifération conjonctive embryonnaire qui constitue la zone envahissante des néoformations épithéliales on constate des lésions conjonctives d'aspect différent.

a) La plus commune est constituée par la prolifération à *grosses cellules claveleuses*. Elle trouve son origine dans les cellules endothéliales de capillaires. Ces cellules augmentent de volume, deviennent claires et tendues et s'hypertrophient au point de ressembler à des cellules géantes.

Arrivées à ce point, elles prennent un aspect hydropique, leur noyau vésiculeux atteint un diamètre de 12, 15 et 18 μ, et elles perdent leurs prolongements, de sorte qu'elles apparaissent isolées dans les espaces conjonctifs distendus par l'œdème et dont les travées sont dissociées et effilées.

Dans le derme, où la trame conjonctive est plus résistante, elles peuvent se multiplier dans des espaces conjonctifs au point de se comprimer et de simuler un bourgeonnement épithélial.

Cette ressemblance des cellules conjonctives hypertrophiées et des cellules épithéliales néoplasiques est poussée très loin dans les tumeurs claveleuses de la mamelle, où des groupements cellulaires mitosiques qui ont beaucoup de ressemblance avec un alvéole carcinomateux se développent aux dépens des cellules fixes et des cellules endothéliales.

Les grands mononucléés peuvent, eux aussi, s'hypertrophier et se vacuoliser et ils constituent de grands éléments qui nagent dans les liquides d'œdème, mais ils n'aboutissent pas à *la grande cellule claveleuse* qui trouve son origine dans les cellules conjonctives fixes et dans les endothéliums lymphatiques ou sanguins.

Parfois, ces éléments cellulaires, développés dans le manchon très étendu de périvascularite qui entoure les vaisseaux de ces néoformations conjonctives claveleuses, aboutissent à former des amas de grandes cellules moins volumineuses qui ont une grande ressemblance avec du tissu sarcomateux.

b) Au niveau du foie, des reins, de la peau, nous avons observé des proliférations prenant toujours leur origine dans les cellules fixes et qui sont constituées par des éléments étoilés, polygonaux ou arrondis, à gros noyaux, réunis par des prolongements courts et qui sont enfermés dans une trame conjonctive fixe, laquelle va s'attacher sur des vaisseaux dont le processus d'endopérivascularité est capable d'aboutir à une quasi-oblitération.

Les cellules s'hypertrophient, mais dans une proportion relativement minime, se tassent et forment des centres qui paraissent régler leur orientation générale sur celle des vaisseaux eux-mêmes.

Cette formation dépasse le granulome, elle est plus vivace, plus progressive, avec des karyokinèses abondantes, forme

des nappes volumineuses à tendances rapidement envahissantes.

Le début de son développement se fait surtout autour des capillaires, ainsi qu'il est facile de le constater au niveau du foie ou des reins.

La ressemblance de ce processus de néoformation conjonctive claveleuse avec la néoformation conjonctive syphilitique est des plus frappantes. Nous ne faisons que signaler ici cette identité, nous réservant d'y revenir avec détails, lorsque nous étudierons les lésions syphilitiques.

Nature du processus

Du rôle du parasite dans la constitution des lésions. — Par définition, un parasite est un être qui vit et se développe aux dépens d'un autre : vivant de la vie de ce dernier, il ne doit pas le tuer avant que son évolution se soit terminée (les levûres).

La coccidie oviforme peut être prise comme type d'un parasite vivant aux dépens des cellules des canaux biliaires qui la renferment. A mesure qu'elle augmente de volume, la cellule subit une hyperactivité nutritive, qui se marque par de l'hypertrophie progressive du protoplasma et du noyau ; puis il se produit des phénomènes lents de dégénérescence en rapport avec les stades terminaux du parasite.

La pullulation des formes jeunes de coccidium oviforme entraîne une prolifération épithéliale intense qui constitue de volumineuses néoformations adéno-papillomateuses capables d'aboutir à des transformations épithéliomateuses.

On peut appliquer ces considérations à la clavelée.

Dès que la formation parasitaire a pénétré dans la cellule, on voit se produire les lésions d'hypertrophie que nous avons

décrites et dont la longue durée, avant la nécrose terminale, est en rapport avec les qualités peu toxiques du parasite.

C'est tout d'abord le protoplasma avoisinant l'inclusion qui prend cette teinte claire, laquelle se répandra dans toute la cellule, les cellules non parasitées demeurant plus petites, plus sombres et subissant la compression des précédentes.

Nous avons donné les raisons mécaniques de la désorientation des cellules, mais il reste à en expliquer le *primum movens*, en particulier pour les globules épidermiques.

Nous avons noté la présence d'un parasite dans la volumineuse cellule centrale du globe et dans les cellules en croissant les plus claires qui l'entourent.

Une cellule épithéliale parasitée subit un processus hypertrophique plus rapide que ses voisines, comprimées par son développement globuleux, les autres sont déformées en croissant mais d'autant moins qu'elles sont parasitées.

C'est donc la présence du parasite qui, en dernière analyse, est la cause provocatrice des foyers isolés de désorientation.

Toutefois, si l'on suit les proliférations épithéliales claveleuses dans les différents organes et à des périodes valables de la maladie, l'on s'aperçoit *qu'il n'est pas nécessaire de constater la présence d'une grande quantité de parasites au niveau des cellules pour que la prolifération soit volumineuse et progressive.*

Remarquons tout d'abord que la zone papillomateuse qui est à la périphérie de la pustule cutanée est formée d'une prolifération de cellules non encore parasitées. L'excitation du voisinage de la néoplasie et sans doute des sécrétions parasitaires irritatives doivent suffire pour pousser la cellule normale à proliférer.

Si maintenant l'on examine les pustules spontanées de la

peau, la prolifération est intense et la désorientation poussée à un tel degré que les globes épidermiques se touchent et s'intriquent et cependant *les parasites ne s'y trouvent qu'en petite quantité.* Il en est de même au niveau des proliférations du foie et du pancréas.

On peut donner une explication de ces faits en admettant la présence de formes parasitaires invisibles avec nos grossissements et de même ordre que celles qui existent dans la lymphe.

Mais on pourrait penser également que lorsque la prolifération épithéliale est devenue désordonnée et activement envahissante, on se trouve en présence d'éléments cellulaires qui possèdent des qualités d'énergie proliférante très surexcitées et qui n'ont besoin que d'une très faible excitation, c'est-à-dire d'un très petit nombre de parasites pour se maintenir.

Cette idée n'est pas en désaccord avec notre opinion que la prolifération épithéliale doit être considérée comme le moyen de défense le plus efficace de l'économie contre la pullulation parasitaire. Si la prolifération continue à être très active, malgré le nombre très réduit des parasites, c'est que sans doute ces derniers conservent une action virulente particulièrement intense, de sorte que cette exagération de la prolifération cellulaire peut apparaître comme une exaltation du processus défensif.

Nous ne reviendrons pas sur les raisons qui nous ont amené à considérer la prolifération claveleuse comme une action défensive de l'organisme; mais l'absence de polynucléose, le peu d'importance relative de la mononucléose, la priorité, l'isolement possible (cornée) et l'intensité de la prolifération épithéliale, la situation intracellulaire du parasite, la limitation de la virulence aux proliférations cellulaires dont

la structure est partout identique, ce sont autant de bonnes raisons qui nous ont fait adopter cette opinion.

Il nous resterait maintenant à expliquer comment, avec une structure identique à celle du cancer, les néoplasies claveleuses présentent une évolution si rapide.

Nous ferons remarquer que le cancer peut évoluer d'une façon suraiguë et que, dans ce cas, son évolution est très rapide.

Avec ses réactions inflammatoires violentes, la clavelée ne pouvait avoir une durée bien longue et ces réactions ne peuvent être dûes qu'au nombre et à la virulence des parasites, caractères auxquels correspondent histologiquement une prolifération intense de cellules dont la dégénérescence sera rapide. Mais il faut bien admettre, pour expliquer que la pustule ramollie au centre ne s'étend plus à la périphérie, que le parasite présente une durée évolutive intracellulaire déterminée et après laquelle il meurt ou s'atténue directement ou par transformation. Cette hypothèse — qui est un fait bien vérifié pour le pneumocoque — nous paraît confirmée par le passage brusque de la mononucléose à une polynucléose secondaire en rapport non seulement avec la phagocytose des cellules nécrosées, mais avec la disparition de la virulence du parasite.

Il faut penser que, dans le cancer, si le parasite est doué d'une virulence et d'une force de pullulation faibles, il doit présenter une vitalité extrêmement résistante qui explique la progression indéfinie de la prolifération et la nécrose extrêmement lente des masses néoplasiques anciennes.

On comprendrait dès lors que, puisque cette prolifération demeure suffisante pour englober toute la pullulation parasitaire, le cancer demeure limité à la tumeur d'inoculation.

CHAPITRE VI

ÉTIOLOGIE

L'étude expérimentale nous a montré la virulence des lésions claveleuses et de leur produit de sécrétion. Pendant toute la durée de la poussée éruptive l'animal pourra être dangereux, en particulier par les liquides de jetage, mais il le deviendra bien davantage au moment où le ramollissement des pustules laisse s'écouler une quantité abondante de lymphe claveleuse.

Comme la dessication conserve le virus claveleux, on comprend la facilité de la contamination non seulement d'animal à animal, mais encore à grande distance, par transport de croutelles, soit dans la toison de l'animal, soit par le vent ou les animaux.

En dehors de la contagion directe réalisée par le contact des animaux ou d'objects infectés de claveau, l'apparition brusque de la clavelée dans certains troupeaux non soumis à des contaminations accidentelles de mouton à mouton, laisse penser qu'il existe des modes de propagation, des modes de contagion que l'on peut expliquer théoriquement par le transport par le vent de poussières contaminées, mais sans qu'aucune preuve décrite n'en ait été donnée. On peut expliquer l'apparition de la clavelée, grâce au transport du virus par un intermédiaire comme l'homme, les chiens. Rossignol a montré que les étourneaux qui ont picoré dans la toison de moutons claveleux peuvent transmettre la clavelée à un autre troupeau.

Nous nous sommes demandé si les moustiques ne constituaient pas des agents actifs de transmission. Il est de notion courante, parmi les éleveurs de moutons de Camargue, que les moustiques sont un des agents les plus actifs de transmission de la clavelée.

M. Sauvage, vétérinaire à Nimes, a communiqué à la Société des Sciences vétérinaires de Lyon des faits intéressants. En octobre 1900, au moment où les moustiques étaient très abondants dans la région de Nimes, la clavelée fit son apparition avec une violence telle qu'il se demanda s'il n'y avait pas quelques relations entre les deux faits.

Il prit dans la plaine, sur des animaux claveleux, des moustiques auxquels il enleva les pattes pour éviter une cause d'erreur due à la possibilité de contamination du moustique par simple contact. Après avoir broyé plusieurs moustiques, il les inocule à des animaux sains et obtient des résultats positifs quatre fois sur neuf.

Mais ces expériences, tout intéressantes qu'elles soient, ne peuvent pas être considérées comme démonstratives à cause de la facilité avec laquelle se dissémine le virus claveleux sur le corps de l'animal.

Nous avons repris l'étude de la transmission de la clavelée par le moustique, avec d'autant plus d'intérêt que, ayant démontré la virulence du sang dans la clavelée, il n'était plus nécessaire, pour que le moustique pût transmettre la clavelée, de piquer au niveau d'une pustule.

Nous avons recueilli en Camargue des Anophelès en grande quantité et nous les avons laissés se gorger par piqûre au niveau d'une grosse pustule d'inoculation cutanée au septième ou huitième jour, rasée et désinfectée. Ces moustiques ont été ensuite conservés en cage où on les nourrit avec des fruits mûrs.

Au bout de sept à huit jours, on enlève aux moustiques les pattes et les ailes et on les broie dans un mortier stérilisé avec quelques cc. d'eau salée physiologique; dans un cas, nous avons obtenu une transmission nette de la clavelée avec point de départ au niveau du point d'inoculation.

Observation

Le 11 août 1902, des moustiques (Anopheles Claviger) recueillis à Saint-Laurent d'Aigouze, en Camargue, sont gorgés sur de belles pustules cutanées de la clavelée au huitième jour; du 12 au 20 avril, ces moustiques sont laissés en cage, nourris avec des fruits mûrs.

Le 21. —On prend trois de ces moustiques et, après avoir enlevé les pattes et les ailes, on les triture avec trois cc. d'eau salée stérilisée.

Cette fine trituration est inoculée sous la peau d'un mouton neuf.

Le 28. — Induration au niveau du point de piqûre, sous forme d'un petit placard du diamètre d'un haricot.

Le 29. — On constate deux ou trois petites pustules de généralisation sur les lèvres.

Le 30. — Après avoir rasé exactement la peau au niveau du point d'inoculation, on constate, à côté du petit nodule primitif, 4 à 5 petits placards rosés plus petits, les uns sous-cutanés, les autres superficiels et de couleur jambon fumé.

Le 31. — Eruption généralisée aux lèvres, aux paupières, aux aisselles, confluentes autour de l'anus.

Le 2 septembre. — Éruption généralisée à volumineuses pustules dont la dessication est assez précoce.

Le 5. — Dessication très avancée.

Le 10. — Chute des croûtes.

Les moustiques peuvent donc renfermer le virus claveleux pendant longtemps, et cette expérience laisse penser que la piqûre de ces moustiques pourrait transmettre la clavelée.

Nous avons fait alors de nouvelles expériences dans les-

quelles, après avoir gorgé des moustiques sur des pustules claveleuses et les avoir laissés jeûner pendant une semaine, nous les avons fait piquer sur la peau d'un mouton sain en plusieurs points d'un espace préalablement rasé, grand comme une pièce de 5 francs. Nous n'avons pas pu obtenir de résultat positif, mais nos expériences sont encore trop peu nombreuses pour qu'il soit permis de conclure d'une façon définitive.

Le fait que des moustiques qui ont piqué sur des pustules de clavelée conservent le virus dans leur intérieur pendant une semaine, doit nous laisser penser que l'expérience peut réussir.

Nous ferons remarquer que l'inoculation sous la peau de la trituration de moustique ayant piqué sur des pustules n'a pas donné naissance dans notre cas à de volumineuses tumeurs d'inoculation, mais à des nodules du volume d'un haricot qui seraient facilement passées inaperçues si l'on n'était pas renseigné exactement sur le point d'introduction du virus.

On peut donc penser que la porte d'entrée du virus peut être très difficile à déterminer pour la clavelée spontanée, l'inoculation intra-cutanée pouvant passer inaperçue et la maladie ne devenant apparente que par l'apparition de l'éruption généralisée.

Aussi pensons-nous qu'il faut être réservé sur le mode de contamination de l'animal sain, en particulier sur l'attribution du rôle prépondérant de l'infection naturelle par les voies respiratoires qui est cependant vérifiée expérimentalement.

Cette étude étiologique pour la clavelée spontanée demande à être reprise, en cherchant attentivement la porte d'entrée et en se basant en particulier sur le volume et l'intensité de lésions dans les divers points de l'économie, dans la première partie de l'évolution de la maladie.

CHAPITRE VII

SÉROTHÉRAPIE ANTICLAVELEUSE

Duclert, de Montpellier, a fait les premiers essais de sérothérapie anticlaveleuse (1). Il montre que le sérum des animaux guéris d'une clavelée grave, possède, dix à quinze mois après, des propriétés préventives et curatives. A dose forte ce sérum confère une *immunité passagère* suffisante pour résister à l'inoculation sous-cutanée de virus très actif. Au point de vue curatif le sérum n'arrête l'évolution de la maladie que si les premières inoculations ont été pratiquées dès l'apparition des manifestations locales de l'inoculation, et encore faut-il que cet accident local ne soit pas trop étendu. S'il y a généralisation, le sérum est impuissant.

Duclert expérimente non seulement le sérum d'un animal guéri de clavelée, mais il renforce les propriétés de ce sérum par l'inoculation de 64 cc. de virus fort, dans l'espace de deux mois, à un mouton guéri ; quatre agneaux ayant reçu des doses de 160 à 190 cc. de ce sérum présentent une immunité passive extrêmement prononcée et de longue durée.

Les recherches de Nocard ne vérifient point ces résultats : le sérum non seulement d'animaux guéris mais même ayant subi des injections de claveau virulent, s'est montré complètement inactif.

Le 26 avril 1902, M. le professeur F.-J. Bosc, après avoir

(1) Duclert, *Sérum préventif et curatif de la clavelée* (*C. R. Soc. Biol.* 21 mars, 1895) et *Annales de l'Ecole d'Agricult. de Montpellier*, 1899, p. 103.

démontré la virulence du sang au cours de la clavelée, publie ses recherches sur le traitement préventif de la clavelée ; il indique deux méthodes, l'une passagère et partielle, *hémo-immunisation*, l'autre durable, définitive, à laquelle il donne le nom de *séro-clavelisation*.

Partant de ce fait que l'éruption généralisée dépend de la présence du virus dans le sang, il est amené à penser que si, dans le cas d'immunisation naturelle partielle, on peut provoquer une lésion locale sans entraîner d'éruption généralisée, c'est qu'il existe chez les animaux un état de sang impropre à la vie d'un virus claveleux actif.

Il arrive à produire trois substances qu'il désigne sous le nom de Anticlavelines A, B,C, et qui, injectées à la dose de 20 cc. sous la peau d'un animal réceptif, permettent, si on inocule du claveau à la peau quatre jours et deux jours après, l'évolution d'une pustule de claveau sans entraîner la moindre éruption généralisée.

Il reste donc des substances préventives qui sont totalement immunisantes pour le sang, si ellesne le sont pas pour la peau, et c'est pour cela qu'il leur donne le nom de substances *hémo-immunisantes*. Il est donc possible d'obtenir des substances préventives et, si l'immunité qu'elles provoquent, totale pour le sang, n'est que partielle pour la peau, le résultat n'en est pas moins d'une grande importance, puisqu'il sera possible de limiter la clavelée à un accident local léger, quelle que soit l'activité du contage.

M. Bosc songea d'ailleurs immédiatement à tirer avantage de ces propriétés de ses anticlavelines en instituant une deuxième méthode de traitement préventif, celui-ci durable, auquel il a donné le nom de *séro-clavelisation* et qui constitue une *vaccination* véritable : après avoir inoculé la substance hémo-immunisante qui empêchera, par immunisation du sang,

toute clavelée généralisée, il fait, quatre ou deux jours après, une inoculation de claveau virulent à la peau, en particulier au bout de la queue. Il se développe une pustule d'inoculation, mais sans trace d'éruption généralisée, sans dépérissement, et l'animal est désormais vacciné.

Déjà, dans sa note à la Société de Biologie du 16 mars 1902, M. Bosc indiquait que ses expériences lui laissaient penser « que la séro-clavelisation *en un temps*, c'est-à-dire l'inoculation simultanée de la substance hémo-immunisante et de claveau virulent, donnerait les mêmes résultats. » Et, en effet, comme nous le verrons tout à l'heure, les résultats, dans la pratique, ont été de tous points excellents.

M. le professeur Bosc n'avait point indiqué dans sa communication la nature des substances préventives qu'il désignait sous le nom d'anticlaveline A, B, C, uniquement parce qu'il désirait parfaire la technique de leur production avant d'en donner publication, et de rapporter les expériences faites avant lui, en particulier celles si probantes de Duclert. Mais, par le seul fait qu'il indique, dans cette note du 16 avril 1902, *l'injection de 20 cc. sous la peau de la cuisse*, on pouvait facilement penser qu'il s'agissait d'un sérum.

Comme nous avons été depuis 1900 le collaborateur assidu de M. le professeur Bosc, qui a bien voulu ne nous laisser ignorer aucune de ses pensées, de même que nous participions à toutes les manipulations, nous pouvons bien dire ici, en nous appuyant sur les cahiers du laboratoire, que les anticlavelines A, B, C, étaient des *sérums préventifs* obtenus non seulement chez des animaux sensibles à la clavelée, comme le mouton, mais chez des animaux réfractaires comme l'âne.

L'anticlaveline A était le sérum de moutons saignés à la période la plus avancée de leur maladie et filtré à la bougie

Chamberland. M. Bosc a indiqué en effet plus tard (*C. R. Acad. des Sc.*, 1902) que le sérum d'animaux gravement atteints (hyperinfectés) est non seulement susceptible de produire un sérum actif par injection à des animaux réfractaires; mais qu'il est doué par lui-même de faibles propriétés préventives (hémo-immunisantes).

L'anticlaveline B était le sérum de moutons hyperinfectés par un placard de pustules cutanées, ayant résisté à la maladie et ayant reçu, les uns dans les veines, les autres sous la peau, du claveau pur. Les inoculations dans les veines de doses de 5 à 6 cc. répétées tous les cinq à six jours entraînant la mort de l'animal furent abandonnées pour une inoculation cutanée de claveau pur à la dose de 50 à 200 cc injecté le même jour par doses de 5 à 20 cc. en des parties différentes du corps de façon à en rendre l'absorption plus rapide.

L'anticlaveline C était un sérum préventif obtenu chez l'*âne* et par conséquent susceptible d'être produit en très grande quantité. Les premiers essais de sérothérapie avec le sérum de l'âne sont d'ailleurs les premiers tentés par M. Bosc ; ils remontent à 1901, et consistaient en inoculations intraveineuses de lymphe claveleuse pure; par des inoculations lentes de doses ne dépassant pas 6 cc. en une fois, on arrive à préparer un animal et à obtenir un sérum actif, mais la mort rapide par thrombose si l'on dépasse ces limites rend le procédé peu pratique. Il fut remplacé par une inoculation sous-cutanée; mais cette inoculation de claveau non dilué même aseptique termine chez l'âne d'énormes œlèmes et parfois de vastes décollements. Aussi fallut-il arriver à diluer de plus en plus la lymphe claveleuse injectée, dans la solution physiologique de Na Cl. La résorption devient suffisamment rapide dès qu'on arrive à une dilution de 1 pour 100, et c'est cette dilution que nous appliquâmes à nos animaux, moutons et ânes,

en leur injectant également le sérum des agneaux hyperinfectés, qui avaient fourni la lymphe claveleuse.

En somme on voit que le principe consistait à injecter à des animaux guéris (moutons) ou réfractaires (âne), le sérum du sang d'animaux hyperinfectés, et une dose, la plus considérable possible, de lymphe claveleuse virulente.

M. Bosc, dès que Borrel eut publié ses recherches, indiqua aussitôt dans les *C.-R. de l'Acad. des Sc.* la nature de son anticlaveline la plus importante, c'est-à-dire son *sérum anticlaveleux du mouton et de l'âne* (*C.-R. Acad. des Sc.* 1902, p. 405). Nous y renvoyons.

Voici quel est actuellement le mode de préparation employé dans le laboratoire.

Un agneau très réceptif est inoculé par trente scarifications sur chacun des flancs rasés et aseptisés. Du huitième au neuvième jour, on sacrifie de l'animal par saignée (le sang étant reçu dans un vase stérilisé). On circonscrit au thermo-cautère le lambeau de peau qui porte les pustules, on le rabat sur un de ses côtés en le séparant des plans profonds avec un bistouri stérilisé ; on fait des scarifications peu profondes sur la face postérieure des pustules mises à découvert, et, avec une cuiller stérilisée, on enlève la lymphe claveleuse, en évitant de gratter la pustule à fond La lymphe recueillie est diluée à moitié dans l'eau salée physiologique à 9 pour 1000 ; après deux heures de repos, elle est filtrée sur quatre toiles métalliques fines, superposées ou rapidement centrifugée. Cette lymphe, diluée à moitié, peut être inoculée à l'âne et au bélier ; après avoir fait des essais multiples, nous avons vu qu'on arrive aux mêmes résultats en inoculant sous la peau la lymphe claveleuse très diluée (1/50) ou seulement diluée dans trois à quatre fois son volume d'eau salée. Toutefois chez l'âne il est préférable de la diluer au moins vingt-cinq fois.

Il est absolument nécessaire que toutes les manipulations soient très rigoureusement aseptiques.

Le sang de l'agneau hyperinfecté mis au frais fournit du sérum qui est inoculé aux animaux lorsque la lymphe inoculée a été résorbée.

Une injection tous les mois est suffisante pour maintenir un sérum préventif d'une bonne activité.

Borrel, le 26 juillet 1902, (*alors que les premières publications sur les subtances hémo-immunisantes et sur le procédé de séro-clavelisation de M. Bosc remontent au 16 avril 1902*), publie ses recherches d'après lesquelles le sérum de brebis hyper-immunisées possède des propriétés *préventives* et *curatives*.

Tous ces faits mettent hors de doute l'existence d'une *sérothérapie préventive* de la clavelée : l'inoculation de sérum protège les animaux *indemnes* et ceux qui sont en *incubation* de clavelée. Borrel applique son sérum, en 1902, dans le Nord et en Auvergne sur des troupeaux gravement infectés, mais en Auvergne *le taux des pertes, après le traitement, égale ou dépasse la proportion de celles que le troupeau avait subies avant l'intervention* (Voir les statistiques de Martel) (1). Il est vrai, la sérothérapie lui donne des résultats excellents en Camargue, mais les animaux de Camargue déjà partiellement immunisés de par une immunité naturelle ne constituent pas un bon terrain d'expérimentation pour juger de la valeur d'une méthode. Un sérum même très médiocre pourra y fournir des résultats parfaits.

M. le professeur Bosc, après avoir vérifié les propriétés actives de son sérum dans des expériences de laboratoire

(1) Martel, *Sérothérapie de la la clavelée* (*Rev. gén. de méd. vétérinaire*, 1903, p. 609).

portant sur des groupes de 5 à 6 agneaux très sensibles, n'a voulu en vérifier les propriétés, dans la pratique, que dans des conditions sévères qui permissent de juger réellement de la valeur de la méthode. Et, comme il est important d'obtenir non seulement une immunité passagère mais une immunité totale, M. Bosc appliqua sa méthode de la *séro-clavelisation*, c'est-à-dire l'inoculation simultanée de sérum préventif sous la peau du flanc et de claveau virulent à la queue.

Cette méthode fut appliquée pour la première fois, sous le contrôle si particulièrement compétent de M. Conte, inspecteur du service vétérinaire de l'Hérault, en juin 1903, dans une ferme de Montbazin (environs de Montpellier).

Voici d'ailleurs le C. R. de cette expérience telle que le donne M. Conte lui-même, dans un travail important qu'il vient de publier (1) :

1er Troupeau. — Dans un troupeau claveleux, composé de 151 moutons de race Larzac, 109 sont clavelisés par insertion du virus à l'extrémité terminale de la queue, préalablement rasée et lavée, et 46 sont clavelisés puis inoculés le même jour, à la face interne de la cuisse, avec 10 cc. de sérum Bosc. Sur les 109 moutons simplement clavelisés, 1 succombe et 48 présentent des éruptions secondaires plus ou moins graves ; dans le lot des séro-clavelisés, deux seulement montrent à la queue quelques légères papules de généralisation qui disparaissent sans arriver à la période de sécrétion.

Mais cette expérience n'était plus encore absolument probante, parce que la clavelée peut évoluer avec des allures autrement malignes.

En février dernier se présenta une occasion parfaite d'étu-

(1) Conte, *La lutte contre la clavelée* (*Revue vétérinaire*, Nos 4-5).

dier la valeur réelle pratique du sérum du professeur Bosc : il s'agissait, en effet, d'un troupeau logé à l'étroit, dans de très mauvaises conditions hygiéniques, atteint, en plein hiver, d'une clavelée grave et composé de brebis pleines et d'agneaux. Toutes les conditions reconnues comme les plus défavorables se trouvaient donc réunies.

Le traitement par le procédé de *séro clavelisation* du professeur Bosc fut fait toujours sous le contrôle du vétérinaire et de M. Conte; nous laissons d'ailleurs la parole à M. Conte :

2me Troupeau. — Dans un troupeau comprenant 64 brebis de race Larzac, dans un état de gestation avancée, 28 sont affectées de clavelée et 36 sont indemnes. Celles-ci, clavelisées par l'ancienne méthode, reçoivent, en plus, 10 cc. de sérum Bosc. Les suites de l'intervention sont des plus bénignes : une brebis montre quelques pustules de généralisation sans gravité, et les autres une pustule d'inoculation très petite. Pendant la période d'immunisation, l'agnelage se poursuit normalement sans accident. Par contre, la mortalité est très élevée parmi les bêtes claveleuses : sur 28 atteintes de la maladie, 14 succombent, soit une proportion de 50 pour 100. Quinze agneaux, âgés d'un à quinze jours, reçoivent, à titre d'orientation, six 10 cc. de sérum et neuf 5 cc. ; les six premiers résistent, tandis que neuf de la deuxième série succombent.

L'absence de clavelée dans le département de l'Hérault n'a pas permis de répéter ces recherches pleines de promesses pour l'avenir.

Il est donc bien certain que la méthode du professeur Bosc a fait ses preuves, puisqu'elle donne des résultats aussi satisfaisants dans les conditions reconnues comme les plus mauvaises. Elle est bien supérieure à la simple inoculation de sérum préventif, puisqu'elle permet de procurer, en un seul

temps, une immunité immédiate et une *vaccination* véritable. Elle réunit les avantages à la fois d'une *sérothérapie simple et d'une clavelisation sans danger*, non seulement au point de vue de la mortalité, mais même de la valeur de l'animal, qui continue de manger et ne maigrit pas, les brebis pleines accouchant normalement d'agneaux en bon état. C'est donc la *séro-clavelisation* qui devra toujours être employée, même chez les agneaux, à *condition d'injecter indistinctement 10 cc. de sérum à ceux-ci comme animaux adultes, la dose de 5 cc. étant insuffisante, comme le montre le compte-rendu du traitement du 2me troupeau* et comme M. Bosc l'avait prévu et indiqué à M. Conte

Les propriétés *préventives* du sérum anticlaveleux étant bien reconnues, *qu'il s'agisse de sérum d'âne ou de mouton dont l'activité est identique*, doit-on admettre que ce même sérum puisse, injecté à doses plus élevées, manifester des propriétés *curatives* véritables.? *Nos expériences nous laissent penser que le sérum anticlaveleux a des propriétés préventives énergiques, tandis que* SES PROPRIÉTÉS CURATIVES SONT NULLES OU PRESQUE NULLES. Cette conclusion découle également du traitement sérothérapique du 2me troupeau : les animaux gravement atteints succombent malgré des doses de 40 cc. C'est ce que reconnaît implicitement Borrel, quand il dit : « La sérothérapie curative... est peu efficace chez les animaux claveleux à museau enflé, rouge, et chez ceux à éruption confluente ». Or ce sont les seuls cas pour lesquels l'action vraiment curatrice devrait se manifester; les autres moins atteints sont susceptibles de guérir, sans intervention de sérum. C'est la conviction du professeur Bosc et elle dérive entière des faits observés que *le sérum anticlaveleux n'a pas de propriétés curatrices réelles, qu'il ne guérit que les animaux qui auraient guéri sans lui.*

Nous n'avons fait qu'effleurer dans ce chapitre les questions de la sérothérapie claveleuse, M. le professeur Bosc devant étudier prochainement la question dans ses détails. Nous en avons assez dit toutefois pour en montrer toute l'importance, si l'on admet avec M. le professeur Bosc l'assimilation pathogénique du groupe des maladies bryocytiques dont fait partie la clavelée.

BIBLIOGRAPHIE

Bosc (F.-J.). — Transmission de la clavelée à l'homme (C. R. du Congrès de Moscou. Presse méd., 1897).

— Les maladies à sporozaires. Vaccine, variole, clavelée, cancer (Arch. de méd. exp., mai 1901, p. 253).

— De l'existence dans toutes les lésions claveleuses virulentes et dans le sang, de corps particuliers, de structure précise (C. R Soc. Biol., 1er février 1902).

— Étude des lésions claveleuses (C. R. Soc. Biol., 1er février 1902).

— Démonstration de la virulence du sang dans la clavelée (C. R. Soc. Biol., 1er février 1902).

— La clavelée produit dans le foie des lésions d'épithélioma vrai (C. R. Soc. Biol., 8 mars 1902).

— Virulence des ganglions lymphatiques dans la clavelée (C. R. Soc. Biol , 26 avril 1902).

— Méthode de traitement préventif durable dans la clavelée : hémo-immunisation, séro-clavelisation (C. R. Soc. Biol., 26 avril 1902).

— Sérum anticlaveleux et traitement préventif de la clavelée (C. R. Acad. des Sciences, juillet 1902).

— Épithélioma et carcinome claveleux de la mamelle (C. R. Soc. Biol., 8 novembre 1902).

— Formule leucocytaire de la clavelée (C. R. Soc. Biol., 6 décembre 1902).

— Des étapes du processus inflammatoire. Introduction générale à l'étude des maladies bryocytiques (Presse méd., 14 janvier 1903).

— Épithélioma claveleux du poumon. Épithéliomas parasitaires et maladies bryocytiques (C. R. Soc. Biol., 2 mai 1903).

— Les lésions conjonctives de nature claveleuse : leur rapprochement des lésions sarcomateuses et syphilitiques (C. R. Soc. Biol., 23 mai 1903).

— Les épithéliomas parasitaires. La clavelée et l'épithélioma claveleux (avec 3 pl. en couleur). (Centralblatt für Bakteriologie, 1903, Abth. I, nos 5, 6, 7.)

— Nouvelles recherches sur la structure, les formes évolutives et la nature du parasite de la clavelée (C. R. Soc. Biol., 17 octobre 1903).

— Des lésions du système nerveux dans la clavelée ; leur assimilation avec les lésions de la rage et de la syphilis (C. R. Soc. Biol., 25 juillet 1903).

Berry. — Contagions pustular dermatitis of sheep.

Borrel. — Expériences sur la filtration du virus claveleux (C. R. Soc. Biol., 1902, p. 59).

— Études sur la clavelée (Annal. Inst. Pasteur, 1903).

— Étude expérimentale de la clavelée (Annal. Inst. Pasteur, 1903).

— Sérum anticlaveleux (C. R. Soc. Biol., 26 juillet 1902).

Chauveau. — Théorie de la contagion médiate (Journal de méd. vétér., 1868).

Conte. — Rapport sanitaire du département de l'Hérault, 1899.

— Rapport sur le service sanitaire vétérinaire dans l'Hérault, 1901, p. 284.

— La lutte contre la clavelée dans le département de l'Hérault, 1904.

Cour du Parlement de Paris (Arrêt de la) du 23 décembre 1778.

Delafond. — De la clavelisation des troupeaux de bêtes à laine (Recueil de méd. vétér., 1847-1848).

Duclert. — De l'immunité congénitale dans la variole ovine (C. R. Soc. Biol., 1896).

— Atténuation du virus claveleux par la chaleur (C. R. Soc; Biol., 1896).

Duclert et Conte. — Action de la dessication et de la chaleur sur le virus claveleux (Broch., Montpellier 1900).

Duclert. — Sur la vaccination contre la variole ovine (C. R. Soc. Biol., 1896).

— Le sérum des sujets vaccinés contre la clavelée est préventif et curatif (C. R. Soc. Biol., 1896).

GILBERT. — Instruction sur le claveau des moutons (Broch., 1798).

GALTIER. — Maladies contagieuses et police sanitaire des animaux (Art. *Clavelée*, 1897, 3me édit.).

GIRARD (Père). — Mémoire sur le claveau et sur les avantages de son inoculation (Paris, 1818).

GRÜNVALD. — Experimentelle Beitrag zur Lehre über einige Contagien Inaug-diss. dorpat, 1882, et Deutsche zeitschrit für Thiermed., t. IX, 1883.

GÜNTLER. — Uebertragung der Schafpochen aufandere Thiere (Iahresbericht der K. Thierarzneischüle zu Hannover pro 1872).

HURTREL D'ARBOVAL. — Traité de la clavelée (Paris, 1822).

LECLAINCHE et VALLÉE. — Les accidents consécutifs aux vaccinations, leur pathogénie, leur prophylaxie (Annal. de l'Inst. Pasteur, 1902).

MAC FADYEAN. — The diagnosis of foot andmouth disease.

MARTEL. — Sérothérapie de la clavelée (Rev. génér. de méd. vétér., 1903).

MOREL (Ch.) et VALLÉE. — Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la clavelée (Arch. de méd. expériment. 1900, p. 341).

NOCARD. — Sur l'immunité des moutons bretons à l'égard de la clavelée (Recueil de méd. vétér., 1888).

— Etudes expérimentales sur la clavelée (Bulletin de la Soc. centr. de méd. vétér., 1899).

— Le virus claveleux résiste à la congélation (Bulletin de la Soc. centr. de méd. vétér., 1898).

— La clavelisation en Algérie (Bulletin de la Soc. centr. de méd. vétér., 1898-1900).

— Rapport à M. le Gouverneur général de l'Algérie, 1899. La clavelée et la clavelisation en Algéric (Bulletin de la Soc. centr. de méd. vétér., 1900).

— Résultats de la sérothérapie de Borrel (Bulletin de la Soc. centr. de médec. vétér., 1902).

NOCARD et LECLAINCHE. — Traité des maladies microbiennes des animaux, 3e édit.

NOCARD et ROUX. — De l'étude microbienne des maladies de la peau (Bulletin de la Soc. centr. de méd. vétér., 1899).

PEUCH. — Sur la contagion de la clavelée (C. R. Acad. des Sciences, t. CVII, 1888).

— Recherches expérimentales relatives à l'action des agents désinfectants sur le claveau (Revue vétér., 1884).

— Précis de police sanitaire, 1884.

— Note sur un nouveau procédé de clavelisation (Revue vétér., 1882).

POURQUIER. — De l'atténuation du virus de la variole ovine (C. R. Acad. des Sciences, t. CI, 1885.

— Nouvelle méthode d'atténuation du virus de la variole ovine (C. R. Acad. des Sciences, t. CIV, 1887).

— De la clavelisation des troupeaux africains (Revue vétér., 1901).

SALMUTH (cité par TAPPE). — Die Œtiologie und Histologie der Schafpocke (Broch. Berlin, 1881, p. 8).

SOULIÉ. — La clavelisation des moutons algériens (Médecine moderne, 1896. — Revue vétérinaire, 1896).

VALLEY. — Contagions dermatitis (Orf.) (*In* Sheep The Journal of compar. Pathol. and Therap.

Voir sur la clavelisation en Algérie : Travaux de la Commission chargée d'examiner les procédés de clavelisation (Broch. Alger, 1897).

Expériences sur la clavelisation faites en Algérie par Brémond, Fayet, Jousseaume, Miquel, etc., etc.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 20 juillet 1904.
Pour le Doyen,
l'Assesseur Délégué :
TRUC.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 20 juillet 1904.
Le Recteur,
A. BENOIST.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION VII

LIVRE PREMIER. — CLAVELÉE SPONTANÉE 19
Historique 20
Epizooties épidémiologie 21
Etude clinique : Symptômes 23
Clavelée régulière 23
Clavelée irrégulière 27

LIVRE DEUXIÈME. — CLAVELÉE EXPERIMENTALE 32

CHAP. I. — MÉTHODE POUR OBTENIR UN VIRUS CLAVELEUX A L'ÉTAT DE PURETÉ 33

CHAP. II. — ÉTUDE SYMPTOMATIQUE : 36
A. — Inoculation cutanée 36
B. — Sous-cutanée 51
C. — Intrapéritonéale 60
D. — Intratrachéale 66

CHAP. III. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE 69
I. — Lésions des tissus et des organes : 72
A. — Lésions de la peau 72
B. — Pustules de la cornée 81
C. — Tumeur claveleuse sous-cutanée 81
D. — Lésions de l'estomac 83
E. — — du poumon 87
F. — — du foie 93
G. — — du rein 99
H. — — de la mamelle 100
I. — — du système nerveux 102
J. — — du tissu conjonctif et des vaisseaux 106
K. — — des séreuses 107
II. — Évolution des lésions 108

CHAP. IV. — VIRULENCE ET NATURE DU VIRUS : 112
Virulence des tissus et des humeurs 112
Modifications de la virulence 121
Nature du virus 124
Siège des inclusions 129
Structure des inclusions 132
Nature des inclusions 136

CHAP. V. — HISTOGÉNESE 143

CHAP. VI. — ÉTIOLOGIE 152

CHAP. VII. — SÉROTHÉRAPIE ANTICLAVELEUSE 156

BIBLIOGRAPHIE 167

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque !